

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA



**PSICOSIS DE INICIO EN LA ADOLESCENCIA:  
ESTUDIO CASO-CONTROL Y LONGITUDINAL  
CON RESONANCIA MAGNETICA ESPECTROSCOPICA**

Doctoranda:

**Montserrat Graell Berna**

Directores:

**Celso Arango López  
Gonzalo Morandé Lavín**

Madrid, 2014



**τὰ πάντα ῥεῖ καὶ οὐδὲν μένει**  
**Todo fluye, nada permanece**

*Heráclito de Efeso*  
*535-475 a. C.*



*Dedicada*

*A Enrique, mi compañero de la vida*

*A Marina y Enric, nuestros tesoros*

*A mis padres, siempre creyeron en mí*



## AGRADECIMIENTOS

*Agradezco la inestimable guía y expertas aportaciones del Dr. Celso Arango López, su genuina generosidad e incondicional apoyo han propiciado que este trabajo puede presentarse.*

*Igualmente, expreso mi agradecimiento al Dr. Gonzalo Morandé Lavín por estimular y facilitar mi labor en el Servicio de Psiquiatría y Psicología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Agradezco que haya tenido la gentileza de codirigir el presente trabajo, ha sido fundamental su experimentado consejo para llegar hasta aquí. Maestro, mentor y amigo.*

*Ha sido crucial el lúcido consejo en los momentos complicados por parte del tutor de esta tesis, Dr. José Luis Ayuso Mateos, su amistad e interés han salvado varios escollos hasta llegar aquí.*

*Quiero expresar mi sincero reconocimiento a todos los clínicos e investigadores que han participado en el Estudio Observacional y el Estudio CAFEPS por su trabajo de recogida, evaluación y gestión de los datos que forman parte de esta tesis.*

*Mi gratitud a José María Bellón Cano de la Unidad de Investigación del Hospital Gregorio Marañón por el apoyo estadístico; consiguió que pudiera acercarme al cálculo estadístico con ganas y con gusto.*

*Agradezco a mis compañeros del Hospital Niño Jesús, Mar Faya, Angel Villaseñor, Patricia Andrés, Silvia Gutiérrez, Oscar Aceña, Carmen M. Cantarero, Eduardo Paolini, José Luis Pedreira, Concha Fournier, Beatriz Sanz y Victoria Cabellos y también a Ascensión Blanco de la Universidad Europea de Madrid, el ánimo, apoyo y paciencia durante el tiempo de elaboración de este trabajo.*

*Mi especial recuerdo a Santiago Reig Redondo, estimuló con su riguroso método científico y su brillante carisma personal mi interés por la neuroimagen y la investigación. Recordaré para siempre las tardes de análisis de datos que tuve la suerte de compartir con él.*

*Por último, agradezco a los adolescentes y sus familias que han participado en este trabajo su colaboración y paciencia. Espero que pueda aportar conocimiento para la mejoría de su salud y calidad de vida. También a todos ellos dedico este trabajo.*





## INDICE

INDICE DESGLOSADO	III
-------------------	-----

1. INTRODUCCION	III
-----------------	-----

2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	IV
------------------------------	----

3. HIPOTESIS y OBJETIVOS	IV
--------------------------	----

4. METODOS	IV
------------	----

5. RESULTADOS	V
---------------	---

6. DISCUSION	X
--------------	---

7. LIMITACIONES	XI
-----------------	----

8. CONCLUSIONES	XI
-----------------	----

9. BIBLIOGRAFIA	XI
-----------------	----

INDICE DE TABLAS	XII
------------------	-----

INDICE FIGURAS	XV
----------------	----

ABREVIATURAS	XVII
--------------	------



## INDICE DESGLOSADO

<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
1.1.Psicosis de inicio en la infancia y adolescencia: concepto y breve revisión histórica	3
1.2. Curso clínico y pronóstico de las psicosis de inicio en la infancia y adolescencia	8
1.3. Psicosis de inicio en la infancia y adolescencia:Teoría del neurodesarrollo	11
1.4 . Neuroimagen en psicosis	20
1.4.1. Aspectos generales	20
1.4.2. Resonancia magnética espectroscópica en psiquiatría	21
1.4.3. Resonancia magnética espectroscópica en psicosis	26
1.4.4. Resonancia magnética espectroscópica en psicosis de inicio en la infancia y adolescencia	31
1.4.5. Resonancia magnética espectroscópica en psicosis distintas a esquizofrenia	33
1.4.6. Resonancia magnética espectroscópica en individuos de riesgo de psicosis	35
1.5. Correlatos neuroquímicos de aspectos clínicos de la psicosis	37
1.5.1 Relación de los neurometabolitos cerebrales con los síntomas clínicos	38
1.5.1.1.Relación de los neurometabolitos con los síntomas psicóticos positivos	38
1.5.1.2. Relación de los neurometabolitos con los síntomas psicóticos negativos	39
1.5.2. Relación de los neurometabolitos con la duración de la enfermedad	42

1.5.3. Relación de los neurometabolitos con el tratamiento antipsicótico	42
1.5.4. Relación de los neurometabolitos con la evolución clínica	45
<b>2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO</b>	49
<b>3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>	53
3.1. Hipótesis	55
3.1.1. Hipótesis primarias	55
3.1.2. Hipótesis secundarias	56
3.2. Objetivos	57
<b>4. METODOS</b>	59
4.1. Diseño	61
4.2. Sujetos	61
4.3. Muestra de casos y controles	63
4.3.1. Casos	63
4.3.2. Controles.	65
4.4. Procedimiento	66
4.4.1. Evaluación basal de casos	66
4.4.2. Evaluación a los dos años de casos	67
4.4.3. Evaluación basal de controles	67
4.4.4. Evaluación a los dos años de controles	68
4.5. Variables a estudiar e instrumentos de medida	68
4.5.1. Evaluación de los datos sociodemográficos (casos y controles)	68
4.5.2. Evaluación diagnóstica y clínica	69
4.5.2.1. Evaluación diagnóstica (casos y controles)	69
4.5.2.2. Evaluación clínica (casos)	70
4.5.3. Evaluación de neuroimagen (casos y controles)	71
4.6. Cronología del estudio	75

4.7. Gestión de datos	77
4.8. Análisis estadístico	77
4.8.1. Descripción de la población de estudio	77
4.8.2. Método de análisis estadístico	77
4.8.2.1. Análisis descriptivo de casos y controles	77
4.8.2.2. Análisis de los neurometabolitos en casos y controles en la evaluación basal	78
4.8.2.3. Análisis de los neurometabolitos en casos y controles en la evaluación a dos años	78
4.8.2.4. Análisis estadístico longitudinal	79
4.8.2.4.1. Análisis longitudinal ( 2 años) de los neurometabolitos en casos y controles	79
4.8.2.4.2. Análisis longitudinal de las variables que influyen en los niveles de los neurometabolitos cerebrales	80
4.8.2.5. Análisis de las correlaciones entre las variables clínicas y los neurometabolitos	80
<b>5. RESULTADOS</b>	81
5.1. Evaluación basal. Análisis descriptivo	83
5.1.1. Descripción de la población estudiada	83
5.1.2. Evaluación basal. Análisis descriptivo	84
5.1.2.1. Variables sociodemográficas, clínicas y espectroscópicas del grupo de pacientes en la evaluación basal	84
5.1.2.1.1. Variables sociodemográficas	85
5.1.2.1.2. Variables clínicas	86
5.1.2.1.3. Variables espectroscópicas	86
5.1.2.2. Variables sociodemográficas, clínicas y espectroscópicas del grupo control en la evaluación basal	90
5.1.2.2.1. Variables sociodemográficas	90
5.1.2.2.2. Variables clínicas	90

5.1.2.2.3. Variables espectroscópicas	90
5.2. Evaluación basal. Comparación entre grupos	92
5.2.1. Comparación entre grupos de pacientes	92
5.2.1.1. Variables sociodemográficas	92
5.2.1.2. Variables clínicas	93
5.2.1.3. Variables espectroscópicas	94
5.2.2. Comparación entre grupos de pacientes y grupo control	95
5.2.2.1. Variables sociodemográficas	95
5.2.2.2. Variables clínicas	96
5.2.2.3. Variables espectroscópicas	97
5.3. Evaluación a dos años. Análisis descriptivo	99
5.3.1. Variables socio-demográficas, clínicas y espectroscópicas del grupo de pacientes	99
5.3.1.1. Variables clínicas	99
5.3.1.2. Variables espectroscópicas	93
5.3.2. Variables socio-demográficas, clínicas y espectroscópicas del grupo control	
101	
5.3.2.1. Variables clínicas	101
5.3.2.2. Variables espectroscópicas	101
5.4. Evaluación a dos años. Comparación entre grupos	101
5.4.1. Comparación entre grupos de pacientes	101
5.4.1.1. Variables clínicas	101
5.4.1.2. Variables espectroscópicas	103
5.4.2. Comparación entre grupos de pacientes y grupo control en la evaluación a dos años	104
5.4.2.1. Variables clínicas	104
5.4.2.2. Variables espectroscópicas	105
5.4.2.3. Comparación de variables espectroscópicas de los grupos de pacientes y grupo control en la evaluación a dos años	106

5.5. Análisis longitudinal	108
5.5.1. Análisis longitudinal de las variables clínicas por grupos diagnósticos	108
5.5.2. Análisis longitudinal de las variables espectroscópicas (neurometabolitos) de grupos de pacientes y grupo control	110
5.5.3. Análisis del cambio longitudinal de las variables espectroscópicas (neurometabolitos) en dos años	113
5.5.3.1. Análisis del cambio longitudinal de neurometabolitos en dos años en grupo de pacientes y grupo control	113
5.5.3.2. Análisis del cambio longitudinal de variables espectroscópicas (neurometabolitos) en 2 años en grupos diagnósticos de pacientes y grupo control	117
5.5.3.3. Análisis de la interacción entre los cambios longitudinales de los neurometabolitos por grupos diagnósticos	124
5.6. Análisis de la correlación entre síntomas clínicos y neurometabolitos	135
5.6.1. Análisis de la correlación de funcionamiento global (GAF) con razón de neurometabolitos/agua	136
5.6.1.1. Análisis de la correlación de GAF basal con razón de neurometabolitos/agua a la evaluación basal, a los dos años y con el cambio longitudinal en la población y en el grupo de pacientes	136
5.6.1.2. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años y al cambio longitudinal en la población y en el grupo de pacientes	138
5.6.1.3. Análisis de la correlación de cambio longitudinal de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años y al cambio longitudinal en la población y en grupo de pacientes	139
5.6.1.4. Análisis de la correlación de cambio porcentual de GAF con razón de neurometabolitos basal, a los dos años y al cambio longitudinal en la población y en el grupo de pacientes	140

5.6.1.5. Análisis de la correlación GAF basal con razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años y al cambio longitudinal y por grupos diagnósticos	142
5.6.1.5.1. Análisis de la correlación GAF basal con la razón de neurometabolitos/agua a la evaluación basal por grupos diagnósticos	142
5.6.1.5.2. Análisis de la correlación de GAF basal con razón de neurometabolitos/agua a los dos años por grupos diagnósticos	143
5.6.1.5.3. Análisis de la correlación de GAF basal con cambio longitudinal de la razón de neurometabolito/agua por grupos diagnósticos	144
5.6.1.6. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con razón de neurometabolitos/agua basal, a los 2 años y cambio longitudinal por grupos diagnósticos	145
5.6.1.6.1. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con razón de neurometabolitos/agua en la evaluación basal por grupos diagnósticos	145
5.6.1.6.2. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con razón de neurometabolitos/agua a los dos años por grupos diagnósticos	146
5.6.1.6.3. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos/agua por grupos diagnósticos	146
5.6.1.7. Análisis de la correlación de cambio de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal, a los 2 años y al cambio longitudinal en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	148
5.6.1.7.1. Análisis de la correlación del cambio de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal en grupo de pacientes	149
5.6.1.7.2. Análisis de la correlación del cambio de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal por grupos diagnósticos	149
5.6.1.7.3. Análisis de la correlación del cambio de GAF	



con razón de neurometabolitos/agua a 2 años por grupos diagnósticos	150
5.6.1.7.4. Análisis de la correlación del cambio de GAF con cambio longitudinal de razón de neurometabolitos/agua por grupos diagnósticos	151
5.6.1.8. Análisis de la correlación de cambio porcentual de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años y cambio longitudinal por grupos diagnósticos	152
5.6.1.8.1. Análisis de la correlación de cambio porcentual de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal por grupos diagnósticos	152
5.6.1.8.2. Análisis de la correlación de cambio porcentual de GAF con razón de neurometabolitos/agua a los dos años por grupos diagnósticos	153
5.6.1.8.3. Análisis de la correlación del cambio porcentual de GAF con cambio de razón de neurometabolitos/agua por grupos diagnósticos	153
5.6.2. Análisis de la correlación de la subescala de síntomas positivos de la PANSS con la razón de neurometabolitos /agua	156
5.6.2.1. Análisis de la correlación de la puntuación basal, a los dos años y media de subescala de síntomas positivos de la PANSS con razón de neurometabolitos/agua basal,a los dos años, el cambio longitudinal y porcentual en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	156
5.6.2.2. Análisis de la correlación del cambio y cambio porcentual de la subescala de síntomas positivos de la PANSS con la razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años y al cambio en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	160
5.6.3. Análisis de la correlación de subescala de síntomas negativos de la PANSS con la razón de neurometabolitos/agua	161
5.6.3.1. Análisis de la correlación de la puntuación basal, a los dos años y media de la subescala síntomas negativos de la PANSS con la razón de neurometabolitos/agua basal,a los 2 años, al cambio longitudinal y porcentual en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	161

5.6.3.2. Análisis de la correlación del cambio longitudinal y cambio porcentual de la subescala de síntomas negativos de la PANSS con la razón de neurometabolitos /agua basal, a los 2 años, cambio longitudinal y porcentual en grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	162
5.6.4. Análisis de la correlación de la subescala de síntomas generales de la escala PANSS con razón de neurometabolitos/agua	163
5.6.4.1. Análisis de la correlación de las puntuaciones basales, a los dos años y media de la subescala síntomas generales de la PANSS con razón de neurometabolitos /agua basal, a los dos años, al cambio longitudinal y porcentual en grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	163
5.6.4.2. Análisis de la correlación del cambio y cambio porcentual de la subescala síntomas generales de la PANSS con la razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años, al cambio longitudinal porcentual en grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	166
5.6.5. Análisis de la correlación de la puntuación de la PANSS total y razón de neurometabolitos/agua	167
5.6.5.1. Análisis de la correlación de la puntuación basal, a los dos años y media de la escala PANSS total con la razón de neurometabolitos/agua en la evaluación basal, a los 2 años y el cambio longitudinal y porcentual en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	167
5.6.5.2. Análisis de la correlación del cambio longitudinal y cambio porcentual de la escala PANSS total con la razón de neurometabolitos/agua en la evaluación basal, a los dos años y el cambio longitudinal y porcentual en grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	169
5.6.6. Análisis de la correlación de la razón de neurometabolitos/agua con la media de equivalentes de clorpromazina en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos	172
<b>6. DISCUSION</b>	175
6.1. Evaluación al inicio del trastorno psicótico	177
6.1.1. Evaluación clínica	177
6.1.2. Evaluación de los neurometabolitos	178

6.1.3. Análisis de las limitaciones metodológicas de los estudios de resonancia magnética espectroscópica.	186
6.2. Evaluación a los dos años. Análisis longitudinal	190
6.2.1. Evaluación a los dos años y análisis longitudinal: síntomas clínicos	190
6.2.2. Evaluación a los dos años y análisis longitudinal: neurometabolitos cerebrales	191
6.3. Relación entre los neurometabolitos cerebrales y los síntomas clínicos	196
6.3.1. Relación entre el funcionamiento global y los neurometabolitos cerebrales	197
6.3.2. Relación entre los síntomas clínicos y los neurometabolitos cerebrales	201
<b>7. LIMITACIONES</b>	207
<b>8. CONCLUSIONES</b>	211
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	215

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Frecuencia de resonancias magnéticas espectroscópicas al inicio y a los dos años respecto a las resonancias magnéticas nucleares realizadas en cada centro en pacientes y controles.	74
<b>Tabla 2.</b> Cronología de la recogida de variables en las dos evaluaciones por grupo de pacientes y controles	76
<b>Tabla 3.</b> Variables sociodemográficas del grupo de pacientes.	85
<b>Tabla 4.</b> Variables clínicas a la evaluación basal en el grupo de pacientes.	86
<b>Tabla 5.</b> Variables espectroscópicas basales en grupo de pacientes según centro de realización de la resonancia magnética espectroscópica.	87
<b>Tabla 6.</b> Variables espectroscópicas en CPFDLI en el grupo de pacientes en la evaluación basal.	89
<b>Tabla 7.</b> Análisis descriptivos de las variables espectroscópicas basales en el grupo de adolescentes sanos y comparación de las razones de neurometabolitos basales según centro de realización de la resonancia.	91
<b>Tabla 8.</b> Análisis descriptivo de las variables espectroscópicas del grupo control en la evaluación basal.	91
<b>Tabla 9.</b> Variables sociodemográficas en los grupos de pacientes.	93
<b>Tabla 10.</b> Comparación de variables clínicas entre grupos diagnósticos en la evaluación basal.	94
<b>Tabla 11.</b> Comparación de razón de neurometabolitos en CPFDLI en la evaluación basal según grupos diagnósticos de pacientes	95
<b>Tabla 12.</b> Comparación de variables sociodemográficas y clínicas por grupos diagnósticos y grupo control.	96
<b>Tabla 13.</b> Resultados de comparación entre GAF en la evaluación basal entre grupos diagnósticos y grupo control.	97
<b>Tabla 14.</b> Comparación de la razón de neurometabolitos /agua en CPFDLI en pacientes y controles en evaluación basal.	97
<b>Tabla 15:</b> Comparación de razón de neurometabolitos en CPFDLI en grupos de pacientes y controles en evaluación basal.	98

<b>Tabla 16:</b> Variables clínicas del grupo de pacientes a los dos años.	100
<b>Tabla 17.</b> Razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo de pacientes a los 2 años tras inicio de primer episodio psicótico.	100
<b>Tabla 18:</b> Razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control a los 2 años tras inicio de primer episodio psicótico.	101
<b>Tabla 19.</b> Comparación de las variables clínicas entre los grupos diagnósticos.	102
<b>Tabla 20.</b> Análisis del tiempo entre resonancias (inicial y a los dos años) en el grupo de pacientes vs. grupo control.	103
<b>Tabla 21.</b> Comparación de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI a los dos años por grupos diagnósticos.	104
<b>Tabla 22.</b> Comparación razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI a los dos años entre grupo de pacientes y control.	105
<b>Tabla 23.</b> Comparación de variables espectroscópicas en CPFDLI por grupos diagnósticos y controles al seguimiento a dos años.	107
<b>Tabla 24.</b> Cambio porcentual de variables clínicas en los grupos diagnósticos.	109
<b>Tabla 25:</b> Análisis longitudinal de las razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en pacientes y controles.	112
<b>Tabla 26.</b> Análisis Longitudinal del cambio de la razón de neurometabolito/agua en CPFDLI entre pacientes y controles.	116
<b>Tabla 27.</b> Análisis del cambio longitudinal y porcentual de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en los grupos diagnósticos y grupo control.	119
<b>Tabla 28.</b> Análisis de cambio longitudinal y cambio porcentual de razón de neurometabolitos en CPFDLI en grupo de pacientes con esquizofrenia vs. grupo control.	121
<b>Tabla 29.</b> Cambio longitudinal de razones de neurometabolitos/agua entre controles y grupos diagnósticos en CPFDLI.	125
<b>Tabla 30.</b> Cambio longitudinal de neurometabolitos en CPFDLI entre los grupos diagnósticos de psicosis.	127
<b>Tabla 31.</b> Comparación de cambio de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control vs. grupo con esquizofrenia vs. grupo con psicosis no esquizofrénicas.	128

<b>Tabla 32.</b> Comparación de cambio razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control vs. grupo con esquizofrenia vs. grupo con trastorno bipolar.	131
<b>Tabla 33.</b> Comparación de cambio de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control vs. grupo con esquizofrenia.	132
<b>Tabla 34.</b> Comparación de cambio de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control vs. grupo con trastorno bipolar.	134
<b>Tabla 35.</b> Correlación de GAF basal con las razones de neurometabolitos en CPFDLI basal, a los dos años y cambio longitudinal.	136
<b>Tabla 36.</b> Correlación de GAF a los dos años con razones de neurometabolitos en CPFDLI basal, a los dos años y con cambio longitudinal.	138
<b>Tabla 37.</b> Correlación entre cambio de GAF y razones de neurometabolitos en CPFDLI basal, dos años y cambio longitudinal.	139
<b>Tabla 38.</b> Correlación entre cambio porcentual de GAF y razones de neurometabolitos en CPFDLI basal, dos años y cambio longitudinal.	141
<b>Tabla 39.</b> Correlación de GAF basal con razones de neurometabolitos/agua medido por espectroscopía a la evaluación basal en los tres grupos diagnósticos y grupo control.	143
<b>Tabla 40.</b> Correlación de GAF basal con razones de neurometabolitos medido por espectroscopía a los dos años en los tres grupos diagnósticos y grupo control.	144
<b>Tabla 41.</b> Correlación de GAF basal con cambio longitudinal de razones de neurometabolitos en CPFDLI en los tres grupos diagnósticos y grupo control.	145
<b>Tabla 42.</b> Correlación de GAF 2 años con razones de neurometabolitos/agua basal en CPFDLI en los tres grupos diagnósticos y grupo control.	146
<b>Tabla 43.</b> Correlación de GAF 2 años con razones de neurometabolitos en CPFDLI a los dos años en los tres grupos diagnósticos y grupo control.	147
<b>Tabla 44.</b> Correlación de GAF 2 años con cambio de razones de neurometabolitos en CPFDLI en los tres grupos diagnósticos y grupo control.	148
<b>Tabla 45.</b> Correlación de cambio de GAF con razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI basal.	150
<b>Tabla 46.</b> Correlación de cambio de GAF con razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI a los dos años.	150

<b>Tabla 47.</b> Correlación de cambio de GAF con cambio longitudinal de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI por grupos diagnósticos.	151
<b>Tabla 48.</b> Cambio porcentual de GAF con razones de neurometabolitos/agua basal por grupos diagnósticos.	152
<b>Tabla 49.</b> Correlación de cambio porcentual de GAF con razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI a los dos años por grupos diagnósticos.	153
<b>Tabla 50.</b> Correlación de cambio porcentual de GAF con cambio de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI por grupos diagnósticos.	154

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Espectro de resonancia magnética en el cerebro humano con los picos de interés principal que corresponden a los neurometabolitos. Modificado de Lin y cols. 2005.	25
<b>Figura 2.</b> Diagrama de flujo. Elegibilidad de pacientes para estudios de resonancia magnética espectroscópica.	62
<b>Figura 3.</b> Localización del voxel en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo.	73
<b>Figura 4.</b> Procedencia de los pacientes y controles	83
<b>Figura 5:</b> Razones de N-Acetyl-Aspartato/agua en la evaluación basal en los distintos centros de realización resonancia magnética espectroscópica en el grupo de pacientes.	88
<b>Figura 6:</b> Razones de Creatina/agua en la evaluación basal en los distintos centros de realización resonancia magnética espectroscópica en el grupo de pacientes.	88
<b>Figura 7:</b> Razones de Colina/agua en la evaluación basal en los distintos centros de realización resonancia magnética espectroscópica en el grupo de pacientes.	89
<b>Figura 8.</b> Razón de NAA/agua entre la evaluación a los dos años y basal en cada grupo de pacientes y de controles.	113
<b>Figura 9:</b> Cambio longitudinal de N- Acetyl-Aspartato/agua en pacientes vs. controles.	115
<b>Figura 10:</b> Cambio porcentual de N-Acetyl-Aspartato/agua en pacientes vs. controles.	115
<b>Figura 11.</b> Representación de cambio longitudinal de N-Acetyl-Aspartato en CPFDLI en los diferentes grupos diagnósticos y grupo control.	118

<b>Figura 12.</b> Representación del cambio porcentual de N-Acetyl-Aspartato en CPFDLI en los diferentes grupos diagnósticos y grupo control.	118
<b>Figura 13.</b> Análisis longitudinal: cambio longitudinal a los dos años de N-Acetyl-Aspartato/agua en Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo entre adolescentes controles vs adolescentes con esquizofrenia.	122
<b>Figura 14.</b> Análisis longitudinal: cambio porcentual a los dos años de N-Acetyl-Aspartato/agua en Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo entre adolescentes controles vs adolescentes con esquizofrenia.	122
<b>Figura 15.</b> Cambio longitudinal de la razón de NAA/agua entre adolescentes controles vs adolescentes con trastorno bipolar.	123
<b>Figura 16.</b> Correlación GAF basal en la población con el cambio longitudinal de N-Acetyl-Aspartato/agua en CPFDLI.	137
<b>Figura 17:</b> Correlación de cambio longitudinal de GAF con cambio longitudinal de razón de N-Acetyl-Aspartato/agua.	140
<b>Figura 18:</b> Correlación de cambio porcentual de GAF con cambio longitudinal de razón de N-Acetyl-Aspartato/agua.	141
<b>Figura 19.</b> Correlación entre cambio porcentual de GAF y cambio de N-Acetyl-Aspartato/agua en adolescentes con esquizofrenia.	155
<b>Figura 20.</b> Correlación entre cambio porcentual de GAF y cambio de N-Acetyl-Aspartato/agua en adolescentes con trastorno bipolar.	155
<b>Figura 21.</b> Correlación entre subescala de síntomas positivos de la PANSS a la evaluación basal de adolescentes con psicosis y la razón de Creatina/agua basal.	157
<b>Figura 22.</b> Correlación entre la subescala de síntomas positivos de la PANSS a la evaluación basal y el cambio de razón Creatina/agua a los dos años.	158
<b>Figura 23.</b> Grupo "Esquizofrenia". Correlación entre el cambio porcentual de la razón de N-Acetyl-Aspartato/agua con la media de síntomas positivos.	159
<b>Figura 24.</b> Grupo "Otras psicosis". Correlación entre el cambio porcentual de síntomas positivos y el cambio Creatina/agua.	160
<b>Figura 25.</b> Correlación entre el cambio de subescala de síntomas negativos de la PANSS y la razón de Colina/agua a la evaluación basal.	162
<b>Figura 26.</b> Correlación entre la subescala de síntomas negativos de la PANSS y el cambio longitudinal de Colina/agua.	163
<b>Figura 27.</b> Correlación entre la subescala de síntomas generales de la PANSS y la razón de Colina/agua basal.	164



<b>Figura 28.</b> Correlación de la subescala de síntomas generales de la PANSS con el cambio longitudinal de la razón de Colina/agua.	164
<b>Figura 29.</b> Correlación entre puntuación media de la PANSS y la razón de Colina/agua en la evaluación basal	168
<b>Figura 30.</b> Correlación entre el cambio porcentual de PANSS total con razón de N-Acetyl-Aspartato/agua en la evaluación basal.	170
<b>Figura 31.</b> Correlación entre el cambio porcentual de PANSS total y la razón de Colina/agua en la evaluación basal.	171
<b>Figura 32.</b> Correlación entre el cambio porcentual de la PANSS y el cambio de Colina/agua.	171

## ABREVIATURAS

CAFEPS	Child and Adolescent First Episode Psychosis Study
CI	Cociente Intelectual
CPFDLI	Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo
GAF	Global Assessment of Functioning
NAA	N-Acetyl-Aspartato
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PAS	Premorbid Adjustment Scale
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RME	Resonancia Magnética Espectroscópica
SNR	Signal to Noise Ratio
TE	Echo Time



## **1.INTRODUCCION**



### **1.1. Psicosis de inicio en la infancia y adolescencia : concepto y breve revisión histórica.**

Los fenómenos psicóticos aislados no son raros en la población general, pueden presentarse hasta en un 10% de individuos (van Os y cols., 2003, 2009). La presencia de dos experiencias psicóticas concurrentes (alucinaciones y delirios) en adultos se ha relacionado con peor funcionamiento y salud general, mayor probabilidad de diagnóstico y tratamiento de psicosis a lo largo de la vida, y también con situaciones de adversidad y problemas de audición (Nuevo y cols. 2012).

Se estima que hasta un 6% de niños y un 10% de adolescentes pueden presentar alucinaciones auditivas alguna vez durante su desarrollo (Dhossche y cols., 2002, Rubio y cols., 2012), sin embargo habitualmente, no serán diagnosticados de psicosis dado que son transitorias y se presentan de forma aislada (Hollis y cols., 2000 , Rubio y cols., 2012). Estos fenómenos psicóticos pueden estar precedidos de experiencias traumáticas extremas como el abuso, el aislamiento extremo o la privación de sueño (van Os, 2003). No obstante, algunos estudios longitudinales han demostrado que la presencia de síntomas psicóticos en la adolescencia incrementa el riesgo de padecer un trastorno psicótico en la vida adulta y además son también marcadores de riesgo de trastornos psicopatológicos no psicóticos (depresión y ansiedad) durante la adolescencia (Kelleher y cols., 2012).

La *psicosis* es un estado clínico – no diagnóstico- en el que la persona afectada pierde el contacto con la realidad; constituye una condición fenomenológica característica sin estabilidad temporal (Alvárez-Segura y cols., 2009).

El *episodio psicótico* es el estado clínico en el que aparecen o se reactivan los síntomas psicóticos.

El término *primer episodio psicótico* es usado típicamente para referirse a personas que acaban de iniciar la enfermedad psicótica y que presentan todos los

síntomas positivos, negativos y otros en un grado de convicción, preocupación y verosimilitud intensa (Breitborde y cols., 2009). Es necesario alcanzar un consenso con criterios operativos para la definición de primer episodio psicótico que resulte válida para la intervención clínica (ej. diagnóstico y tratamiento precoz) y la investigación (ej. conseguir muestras homogéneas) (Breitborde y cols., 2009).

En la última década ha habido mucho interés en distinguir un grupo de individuos que presentan síntomas psicóticos atenuados, estado mental de alto riesgo de padecer psicosis o antecedentes familiares de primer grado de psicosis (van Os y cols., 2000, 2009 ; Schultze-Lutter y cols., 2011 para revisión crítica de conceptos).

La identificación de estos estados mentales de riesgo de psicosis, que pueden preceder al desarrollo de una esquizofrenia (entre 1 de cada 5 y 1 de cada 10 la desarrollaran según Ruhrmann y cols., 2010), tiene importancia clínica y terapéutica. Se caracterizan por la presencia de síntomas psicóticos positivos atenuados, breves o transitorios que generan búsqueda de atención médica. También se incluyen en este grupo las personas con trastorno esquizotípico que presentan deterioro funcional reciente (Schultze-Lutter y cols., 2012) .

Muchos de los pacientes sufren otros trastornos como depresión o anomalías de la personalidad (Schultze-Lutter y cols., 2011). El síndrome de psicosis atenuada es una nueva propuesta diagnóstica pendiente de más investigación de la DSM-5 (DSM-5, 2014).

Según las clasificaciones diagnósticas actuales los *trastornos psicóticos* son síndromes clínicos que incluyen la esquizofrenia, el trastorno bipolar, los trastornos esquizofreniformes, el trastorno esquizoafectivo, la psicosis inducida por fármacos o drogas, la psicosis reactiva breve, la psicosis secundaria a otra patología orgánica, el trastorno delirante y una categoría residual, la psicosis no especificada (CIE-10, DSM-5 ).

En sus primeras manifestaciones todos estos síndromes clínicos pueden ser indistinguibles. Por esta razón es útil hablar en conjunto de *síndrome psicótico*.

No existen categorías diferentes de trastornos psicóticos para la población infanto-juvenil, en base a la continuidad diagnóstica desde la infancia a la vida adulta fundamentada en la clínica, antecedentes familiares y características biológicas de estos trastornos, tal como expondremos más adelante.

Las *psicosis de inicio temprano* se definen como aquellas que aparecen antes de los 18 años. Morel en 1890 realiza una de las primeras descripciones en la literatura médica de un niño con síntomas que serían compatibles con una psicosis. A principios del siglo XX con las descripciones de Kraepelin (niño de 14 años con Dementia precox), Sanctis ("Dementis praecocissima") o Heller ("Dementia infantilis") (Mardomingo, 1994), se acepta la existencia de las psicosis en la infancia y la adolescencia. Sin embargo, el valor nosológico de la psicosis (esquizofrenia) en niños ha sido discutido durante años. En la primera parte del siglo XX se reunía bajo el término de "psicosis infantiles" un grupo muy heterogéneo de patologías que incluían todos los trastornos graves de la infancia, también el autismo (Werry, 1992). En el manual diagnóstico DSM-II (1968), en la categoría de psicosis infantil se incluían la esquizofrenia y los trastornos autistas. A lo largo de la década de los 60 y los 70 y gracias a los excelentes estudios de Kolvin (Kolvin, 1971) se asientan las bases clínicas y curso evolutivo para distinguir los trastornos generalizados del desarrollo que incluyen el autismo (niños con alteraciones graves de la comunicación, lenguaje, socialización e intereses con diversos grados de retraso mental) y la esquizofrenia de inicio infantil (niños más mayores con alucinaciones, afecto inapropiado, trastorno del pensamiento e inteligencia normal).

Desde la aparición del DSM-III en 1980, los niños con psicosis han sido diagnosticados con los mismos criterios que los adultos. Actualmente, la fiabilidad y validez del diagnóstico de la psicosis en los niños y adolescentes están firmemente

establecidas (Maziade y cols., 1996; Jarbin y cols., 2003; Helgeland y cols., 2005; Fraguas y cols., 2008; Castro-Fornieles y cols., 2011)

La psicosis de inicio temprano pueden presentar un diagnóstico inestable. Fraguas y cols. encuentran en un grupo de psicosis de inicio en la adolescencia que el diagnóstico más estable a los dos años es la esquizofrenia (100%), seguido del trastorno bipolar (71,4%), y con menor estabilidad están el trastorno esquizoafectivo, la psicosis reactiva breve y el trastorno esquizofreniforme (50%) y con la más baja estabilidad diagnóstica se muestra la psicosis no-especificada (16,7%); por otra parte, el acuerdo diagnóstico desde el inicio al año es del 54,2% y entre el primer año y el segundo año es del 95,7%, indicando que la estabilidad diagnóstica se alcanza transcurrido el primer año (Fraguas y cols., 2008).

En otro estudio de estabilidad diagnóstica a los dos años que incluye 83 pacientes entre 9-17 años con primer episodio psicótico, algunos incluidos en esta tesis, se refiere que la consistencia global del diagnóstico es de 63.9%; el grupo de pacientes con trastorno bipolar es el que alcanza la mayor estabilidad diagnóstica con un 92,3%, seguido de los trastornos del espectro de la esquizofrenia con un 90% de estabilidad. Los trastornos depresivos tienen una baja estabilidad (37,5%) y la menor fue para los trastornos psicóticos no especificados (11,7%) y los trastornos psicóticos breves (0%). El funcionamiento psicosocial inicial fue el mejor predictor de diagnóstico al seguimiento (Castro-Fornieles y cols., 2011).

La *esquizofrenia* es un trastorno cerebral complejo y debilitante que causa alteración de la percepción, cognición, voluntad, comunicación social y emociones, además, produce experiencias alucinatorias y delirantes. Alrededor de un tercio de los casos de esquizofrenia comienzan antes de los 18 años (Remschmidt y cols., 1994).



Se puede distinguir tres subtipos de esquizofrenia según la edad de inicio:

- *esquizofrenia de inicio en la infancia o de inicio muy temprano* ( antes de los 13 años)
- *esquizofrenia de inicio en las adolescencia o de inicio temprano* (entre 14 y 17 años).
- *esquizofrenia de inicio en la edad adulta (a partir de los 18 años)*

La esquizofrenia de inicio en la infancia es muy poco frecuente, se estima que afecta a 1/10.000 niños y no debe (suele) diagnosticarse por debajo de los 7 años. La edad de inicio temprana de la psicosis -especialmente por debajo de los 13 años- se ha postulado que tiene una importante significación clínica y pronóstica. (Amminger y cols., 2011; Driver y cols. 2013).

La esquizofrenia de inicio temprano presenta los mismos síntomas clínicos (alucinaciones, delirios, lenguaje desorganizado, aislamiento social, apatía y otros síntomas negativos al menos durante un mes) y las mismas anormalidades biológicas que la de inicio adulto sugiriendo una continuidad y un sustrato neurobiológico común (Kravariti y cols., 2003; Asarnow y cols. 2004) .

El estudio del *trastorno bipolar* en niños y adolescentes ha merecido especial atención en las dos últimas décadas, sin embargo no es una categoría clínica reciente. Las primeras descripciones clínicas de la manía en edad pediátrica se realizaron a principios del siglo XX por Kraepelin. No obstante, hasta hace unos 20 años se ha considerado un trastorno extremadamente raro, lo cual contrasta con el dato que aproximadamente dos tercios de los adultos con trastorno bipolar refieren el comienzo de los síntomas afectivos durante la infancia y adolescencia (Goldstein & Levitt, 2006).

Algunos autores señalan que durante la última década hemos podido pasar de una situación de omisión de diagnóstico de los trastornos bipolares en niños y adolescentes a un posible sobre-diagnóstico en algunos contextos (Goldstein & Birmaher, 2013).

Pese a que algunos síntomas clínicos necesarios para el diagnóstico son superponibles a conductas o emociones propias de etapas del neurodesarrollo, especialmente en la edad escolar y adolescencia, los criterios clínicos de DSM-IV TR (y DSM-5) y CIE 10ª para el diagnóstico de trastorno bipolar son idénticos para niños/adolescentes y adultos.

Dado el momento evolutivo en el que irrumpe el trastorno psicótico, la investigación en la población infanto-juvenil ofrece varias ventajas metodológicas por el menor número de variables de confusión: menos acontecimientos vitales adversos en la vida del paciente, menor tiempo de evolución de la enfermedad, menos uso de fármacos y variables sociodemográficas más homogéneas (ej: años de educación).

### **1.2. Curso clínico y pronóstico de las psicosis de inicio en la infancia y adolescencia.**

La evolución clínica de la psicosis es variable y heterogénea, desde pacientes que tienden a mejorar hasta los que muestran deterioro progresivo.

Además, el estudio del curso clínico tiene algunas dificultades metodológicas, siendo la principal, que no existe acuerdo respecto a la definición y a los criterios operativos de remisión clínica y recaída. Por ello, los estudios de seguimiento ofrecen bastante variabilidad en los resultados (Schultze-Lutter y cols., 2011).

La mayoría de pacientes alcanzan la remisión clínica del primer episodio, sin embargo la tasa de recaída es elevada. Los estudios longitudinales naturalísticos muestran que el curso clínico de la psicosis se caracteriza por la presencia de

recaídas. Algunos autores encuentran que casi el 80% de pacientes con primer episodio psicótico sufrirán una recaída en los primeros 5 años (Robinson y cols. 1999; Rummer y cols. 2003). Este dato tiene relevancia clínica, porque a cada recaída se incrementa el riesgo de sufrir síntomas psicóticos persistentes, el tratamiento pierde eficacia y se producen más alteraciones neurobiológicas como disminución de sustancia gris (Ho y cols., 2003; Stephenson y cols., 2000).

En un reciente meta-análisis de estudios de seguimiento y factores de riesgo de recaída tras primer episodio psicótico, se halla que la frecuencia de recaída al año, definida por la presencia de síntomas psicóticos positivos, es del 28%, a los dos años del 43% y a los 3 años del 54% de pacientes. Los factores asociados de forma más potente a la recaída en este meta-análisis son: la escasa adherencia al tratamiento, la persistencia de uso/abuso de sustancias, los comentarios críticos del cuidador y el mal ajuste premórbido del paciente (Alvarez-Jimenez y cols. 2012).

La mayoría de estudios de seguimiento a medio y largo plazo, especialmente en la esquizofrenia de inicio precoz, coinciden en que el pronóstico es entre “intermedio” y “malo” en el 70% de pacientes (Clemmensen y cols., 2012). Sin embargo, en la cohorte de Melbourne (estudio EPPIC: Early Psychosis Prevention and Intervention Centre) los pacientes con esquizofrenia de inicio precoz tienen mejor pronóstico a los 7 años que los de inicio adulto. Posiblemente, en relación a la detección temprana y al tratamiento altamente especializado que han recibido estos pacientes en este dispositivo (no puede ser generalizado a otros contextos de asistencia) y que debe ser replicado por otros grupos de clínicos e investigadores (Amminger y cols., 2011).

Otro estudio en psicosis de inicio en la adolescencia encuentra que los síntomas positivos mejoran durante el primer año, sin embargo los déficits cognitivos permanecen estables en ese período de tiempo. Además, encuentran que el cociente intelectual bajo al inicio del trastorno psicótico aumenta el riesgo de que persistan los síntomas negativos al año de evolución (Wozniak y cols. 2008).

Algunos autores señalan que la intervención terapéutica precoz y adecuada, con buena respuesta al inicio de la enfermedad, es un importante factor de buen pronóstico. Precisan que la evolución de la psicosis en los dos primeros años puede predecir el resultado clínico a largo plazo (15-20 años) (Crespo-Facorro y cols. 2007; Emsley y cols. 2007; Harrison y cols. 2001).

La literatura científica propone numerosos factores de pronóstico de la esquizofrenia de inicio en la infancia y adolescencia, que incluyen la edad de inicio, sexo, historia familiar de esquizofrenia, intervención precoz, respuesta inicial al tratamiento, respuesta subjetiva al tratamiento, estilo de recuperación, gravedad de los síntomas, presencia y severidad de síntomas negativos, rendimiento cognitivo, latencia de movimientos rápidos de los ojos, anormalidades estructurales cerebrales, signos neurológicos menores, discinesia tardía, presencia de acontecimientos vitales adversos, bajo funcionamiento premórbido, aislamiento social, y especialmente, el tiempo transcurrido entre la aparición de la sintomatología psicótica relevante y el primer tratamiento o “duración de la psicosis no tratada” (McClellan y cols., 2013).

De todos ellos, los factores identificados como más consistentes son: el nivel de funcionamiento premórbido, edad de inicio sobre todo por debajo de 12 años, gravedad sintomática a la presentación y duración de la psicosis no tratada (Hollis y cols., 2000; Addington y cols., 2005; Vyas y cols., 2007; Yu-Chen Kao y cols., 2010).

Todos estos datos sugieren que la esquizofrenia de inicio temprano puede ser una forma más grave del trastorno.

Los datos de estudios longitudinales del curso clínico confirman que existe continuidad diagnóstica desde la infancia y adolescencia a la edad adulta (Goldshtein & Birmaher , 2012).

El curso clínico de los trastornos bipolares de tipo I (episodios de manía y

depresión) de inicio en la infancia y adolescencia es similar al de los adultos, con episodios de recuperación y recurrencia.

Se han identificado algunas características clínicas particulares del niño y adolescente: el ciclo depresivo es más frecuente en la bipolaridad, la tendencia a mantener síntomas clínicos durante más tiempo y mayor número de episodios y con más síntomas mixtos que en el adulto (Birmaher y cols., 2006, Birmaher & Axelson, 2006, Geller y cols., 2008).

El peor pronóstico en los trastornos bipolares de inicio en la infancia y adolescencia se asocia con inicio más precoz, fluctuaciones rápidas del humor, presentaciones mixtas, presencia de psicosis, comorbilidad y psicopatología parental (Birmaher & Axelson 2006).

### **1.3. Psicosis de inicio en la infancia y adolescencia: Teoría del neurodesarrollo.**

Kraepelin, al observar el curso clínico natural de la enfermedad, propuso que la esquizofrenia era una enfermedad neurodegenerativa que afectaba el lóbulo frontal y temporal.

En las últimas décadas del siglo XX, la hipótesis del neurodesarrollo como proceso primario que altera la plasticidad y la conectividad de la red neuronal del córtex cerebral, ha sido ampliamente postulada como explicación etiopatogénica de la esquizofrenia (Strauss & Carpenter 1981, Weinberger 1987, Murray & Lewis 1987, Cannon y cols., 2002; Lewis y cols., 2002; Church y cols., 2002; Lipska & Weinberger 2002; De Lisi y cols. 2008; Owen y cols., 2011; Piper y cols., 2012, Rapoport y cols., 2012), y está siendo considerado firmemente, para otras psicosis como el trastorno bipolar (Sanches y cols., 2008, Duffy & Carlsson 2013, Arango y cols., 2014).

La *hipótesis del neurodesarrollo* postula que se producen alteraciones (o defectos) del desarrollo cerebral en diferentes momentos evolutivos, principalmente en la vida fetal, neonatal y adolescencia, que incrementan la probabilidad de sufrir la enfermedad en individuos vulnerables genéticamente. El modelo de neurodesarrollo establece que la enfermedad es el estadio final de un proceso de neurodesarrollo que ha sido alterado años antes del inicio de la misma (Rapoport y cols., 2012).

Para explicar el retraso entre la alteración precoz y el inicio de los síntomas en la adolescencia, se postuló que las alteraciones conductuales (síntomas) aparecen más tarde en la vida (ej. adolescencia) cuando la maduración de los circuitos cerebrales se encuentran bajo una mayor demanda funcional (Weinberger, 1987).

El neurodesarrollo es un proceso que ocurre en el cerebro humano normal cuyas etapas dependen de la edad. Cualquier anomalía o desviación está estrechamente asociada al estadio de desarrollo en que se produce. Además, sabemos que las diferentes áreas cerebrales se desarrollan en distintos momentos y que las anomalías que se producen de forma más precoz, ej. en la vida fetal, son las más graves (Murray & Lewin , 1987; Murray & Bramon, 2005). Asimismo, algunas de las funciones cerebrales que resultan alteradas pueden estar comprometidas de forma permanente si no pueden ser compensadas por la neuroplasticidad (Hensch & Bilimoria , 2012).

La hipótesis del neurodesarrollo está basada en las primeras observaciones clínicas de que muchos pacientes diagnosticados de esquizofrenia, habían tenido numerosas anomalías en el desarrollo (indicadores premórbidos) (Fish, 1970). Detallamos a continuación las más relevantes:

-Anomalías neuromotoras: retraso de los hitos evolutivos, torpeza motora, signos neurológicos menores (Isohanni y cols., 2005).

-Funcionamiento cognitivo anómalo: retraso lenguaje, bajo cociente intelectual, déficit de atención, bajo rendimiento escolar (Fuller y cols., 2002, Paya y cols., 2013)

- Déficits en la función social: juego solitario entre los 4 y 6 años y ansiedad social durante la adolescencia.

Las personas con esquizofrenia también presentan algunas anomalías físicas menores, incluyendo alteraciones del arco palatar, de estructuras cráneo-encefálicas y de los dermatoglifos (Dazzan & Murray 2002).

Basándose en estas observaciones en los pacientes con esquizofrenia de edad infantil y juvenil, Fish postula en 1970 que la esquizofrenia puede ser la consecuencia de un defecto congénito neurointegrativo que denomina "pandismaduración" o "retraso general del desarrollo" y no una enfermedad neurodegenerativa como postuló Kraepelin.

El concepto de la "pandismaduración" de Fish adelanta varias de las cuestiones más actuales acerca de la etiopatogenia de la esquizofrenia, como el concepto de marcador biológico, la importancia de las complicaciones perinatales y la necesidad de identificar (y tratar) individuos de alto riesgo. Por tanto, señala el papel de los procesos madurativos o evolutivos del desarrollo temprano en la etiopatogenia de la esquizofrenia (Andreasen, 2010).

Otro de los precursores de la teoría del neurodesarrollo fue Feinberg (1983) que basándose en su estudios de metabolismo cerebral con adolescentes sanos y en los trabajos de Huttenlocher (Huttenlocher, 1979) que demuestran que la densidad sináptica disminuye en la adolescencia por un proceso de poda de sustancia gris, propone que la esquizofrenia puede ser causada por un defecto en la eliminación sináptica programada que se produce durante la adolescencia. Aunque

tiene en cuenta la vulnerabilidad genética y los marcadores de la infancia temprana, Feinberg cree que el período crítico para el desarrollo de la esquizofrenia es las décadas de 10-20 y 20-30 años, que corresponde a etapas importantes de la maduración cerebral, en las que se incrementa intensamente la eficiencia cognitiva.

En 1981, Strauss y Carpenter también postulan un modelo de desarrollo alterado que interacciona con varios factores a lo largo del tiempo como base de los trastornos esquizofrénicos (citado en Arango y cols. 2013).

Tras estos importantes estudios iniciales Wienberger en 1986, y Murray & Lewis en 1987 formularon la hipótesis del neurodesarrollo para explicar la patogénesis de la esquizofrenia.

Las primeras observaciones clínicas que hemos mencionado han sido apoyadas posteriormente por importantes evidencias clínicas y biológicas que pueden ser agrupadas como sigue:

1. Complicaciones obstétricas.
2. Anomalías físicas, signos neurológicos menores y déficits intelectuales.
3. Ajuste premórbido
4. Hallazgos de neuroimagen.
5. Estudios neuropatológicos post-mortem.
6. Estudios genéticos y de proteínas implicadas en el neurodesarrollo.

*Complicaciones obstétricas:* la asociación de complicaciones del embarazo y parto con la esquizofrenia fue ya propuesta por Rosanoff en 1934 (citado en Gupta & Kulhara, 2010). Estudios de cohorte y caso-control posteriores confirman dicha relación (Cannon y cols. 2002, Moreno y cols. 2009) e incluso muestran un incremento en el riesgo de desarrollar esquizofrenia cuando el número de complicaciones obstétricas es mayor (Cannon y cols. 2002). Las complicaciones



más frecuentemente asociadas son: hemorragia durante el embarazo, hipertensión con uso de diuréticos y pre-eclampsia. Otras menos habituales son las infecciones maternas, el stress prenatal, y la malnutrición (Gupta & Kulhara, 2010). Estudios recientes informan de la elevada frecuencia de anomalías placentarias en niños con patología cerebral neonatal y parálisis cerebral. La placenta produce sustancias importantes para el desarrollo cerebral ( serotonina, péptido intestinal vasoactivo y otras monoaminas), por lo que su estudio podría ser de interés para conocer algunas alteraciones precoces del neurodesarrollo que podrían estar implicadas en la etiopatogenia de los trastornos psicóticos (Rapoport y cols. 2012).

*Anomalías físicas menores, signos neurológicos menores y déficits intelectuales:* destacan las alteraciones del paladar (arco palatar alto) como indicador de anomalías del desarrollo braquial. Otras alteraciones faciales asociadas son la implantación baja de los pabellones auriculares, alteraciones en las líneas de implantación del cabello y anomalías en la fisura palpebral (Lane y cols. 1997, Compton y cols., 2011). Como ya señalamos anteriormente, se han descrito alteraciones en los patrones de dermatoglifos (Fearon y cols. 2001). Varios estudios han identificado anomalías neurológicas menores, intelectuales y sociales durante el desarrollo de estos pacientes y en el primer episodio psicótico de niños y adolescentes (Murray y cols. 2005, Mayoral y cols. 2012).

*Ajuste premórbido:* es definido como el nivel de funcionamiento anterior al primer episodio psicótico. Se ha descrito bajo nivel de funcionamiento, tanto en la esquizofrenia de inicio en la infancia o adolescencia (Paya y cols., 2013) como en la de inicio en edad adulta (Schmael y cols., 2007). Respecto al trastorno bipolar existe controversia en relación al nivel de funcionamiento premórbido, el cual parece estar asociado a la gravedad clínica del trastorno (Haim y cols., 2006). En el estudio CAFEPS de primeros episodios psicóticos de inicio en la infancia y adolescencia, los pacientes con esquizofrenia presentan más alteración social en la infancia que los pacientes con trastorno bipolar que no se diferencian de los controles (Paya y cols., 2013).

*Estudios de neuroimagen:* los resultados de estos estudios apoyan la hipótesis del neurodesarrollo. El primer estudio caso-control de resonancia magnética nuclear en esquizofrenia (Andreasen y cols., 1986) encuentra una reducción del tamaño cerebral y del lóbulo frontal que se asocia a la alteración cognitiva y a la presencia de síntomas negativos.

Numeroso estudios posteriores (transversales y longitudinales) continúan validando la hipótesis del neurodesarrollo dado que muestran reducción de volúmenes cerebrales (en lóbulo frontal, temporal, hipocampo, ganglios basales y tálamo) y de la sustancia gris y blanca e incrementos de líquido cefalo-raquídeo en ventrículos y superficie cortical en pacientes con primeros episodios psicóticos. Las anomalías más graves se han observado en la esquizofrenia de inicio más precoz (Rapoport y cols. 1999; Thompson y cols. 2001; Weinberger & McClure, 2002; Ho y cols., 2003, van Haren y cols., 2008; Janssen y cols., 2008; Arango y cols., 2008; Reig y cols., 2009; Reig y cols., 2011; Arango y cols., 2012).

Las alteraciones observadas por neuroimagen al inicio de la enfermedad no se consideran compatibles con un proceso degenerativo. A la luz de estos datos y según la hipótesis del neurodesarrollo estos pacientes sufren o han sufrido alguna alteración en el desarrollo (precoz) cerebral que les impide que su cerebro se desarrolle adecuadamente (Andreasen, 2010).

Actualmente, las técnicas de neuroimagen combinadas con los datos genéticos (ej. alelos de riesgo para esquizofrenia) proporcionan información acerca de la influencia genética en el neurodesarrollo (Rapoport y cols., 2012).

*Estudios neuropatológicos post-mortem:* la mayoría de hallazgos neuropatológicos en pacientes con esquizofrenia apoyan la hipótesis del neurodesarrollo como explicación etiopatogénica de esta enfermedad (Piper y cols., 2012). Los trabajos iniciales hallan menor asimetría cerebral normal, disminución del número de neuronas y del volumen de la glía, (Benes y cols., 1986, 1991; Weinberger y cols., 1987; Selemon y cols., 2002). Posteriormente, los estudios

sugieren una alteración en la citoarquitectura neuronal en diferentes áreas cerebrales y alteraciones moleculares en circuitos del córtex prefrontal dorsolateral, área en remodelación en las edades que se inicia habitualmente la enfermedad. Las alteraciones en las neuronas piramidales y su conexión con las interneuronas GABA, serían el sustrato de algunas disfunciones cognitivas (p.ej memoria de trabajo) observadas en estos pacientes (Piper y cols., 2012).

*Estudios genéticos y proteínas:* Los procesos de neurodesarrollo están regulados por genes que codifican proteínas que están directamente implicadas en el desarrollo cerebral humano. Los genes asociados con algunas funciones cognitivas alteradas en la esquizofrenia y trastorno bipolar como DISC-1, NRG-1, DTNBP-1 están también implicados en la migración neuronal, organización sináptica, mielinización y plasticidad sináptica (Ishizuka y cols., 2006).

La concentración de algunas proteínas implicadas en el desarrollo cerebral como reelina, PSA-N-CAM, BDNF, GDNF, EGF, está alterada en los pacientes con esquizofrenia (Gupta & Kulhara, 2010).

A pesar de todos los estudios realizados, en el momento actual no existe una certeza directa acerca del momento preciso en que se produce la alteración del neurodesarrollo que desencadena la enfermedad psicótica.

Basándose en que durante la adolescencia normal se observan cambios en la estructura y función del cerebro como descenso de la onda delta del EEG durante el sueño, disminución de la síntesis de membrana neuronal, del volumen de sustancia gris cortical y del metabolismo prefrontal, y que estos cambios son aún más pronunciados en la esquizofrenia, algunos autores - tras Feinberg -han sugerido la posibilidad de que una alteración (por exceso o inadecuada) de la poda neuronal de la adolescencia y por tanto una alteración en la conectividad, sea el mecanismo patológico potencial más importante antes del inicio de la enfermedad (Mc Glashan & Hoffman 2000; Andreasen, 2010).

Por otro lado, es una cuestión importante conocer si las anomalías cerebrales presentes al inicio de la enfermedad continúan o incluso empeoran a lo largo de la evolución del trastorno.

Si los pacientes presentaran signos de neurodegeneración en mayor proporción que los controles sanos a lo largo de la vida, sería preciso plantearse un *componente neurodegenerativo o "neuroprogresivo"* propio de la psicosis.

Los estudios longitudinales caso-control de neuroimagen proporcionan datos acerca de la neurodegeneración como pérdida de sustancia gris a lo largo de la evolución, al menos en los primeros estadios de la psicosis ( Keshavan y cols., 1998, Lieberman,1999, Andreasen 2010, Arango y cols., 2012). Sin embargo, los estudios histopatológicos en los pacientes con esquizofrenia de larga evolución no demuestran la gliosis que constituye el signo principal de neurodegeneración (Andreasen, 2010). La reserva cognitiva –definida como la utilización eficiente de las redes neuronales para compensar la patología cerebral- puede evitar o modular la neurodegeneración, medida como rendimiento neuropsicológico, en pacientes con episodios psicóticos (de la Serna y cols., 2013).

En la actualidad, no existe una prueba convincente para dar una respuesta firme a la cuestión de si la esquizofrenia es una enfermedad degenerativa en el sentido de una alteración progresiva tras el inicio del trastorno (Rund, 2009). Es posible que los estudios de bioquímica cerebral puedan proporcionar nuevas evidencias .

Los resultados de los estudios bioquímicos confirman la hipótesis de la glutamatoxicidad como la causa de la apoptosis (muerte cerebral programada) cerebral observada en la esquizofrenia. El modelo glutamatérgico de la esquizofrenia explica el siguiente proceso: las neuronas glutamatérgicas frontales realizan un control excitatorio sobre las neuronas dopaminérgicas del striatum (córtex pre-frontal), si existe un defecto en este sistema glutamatérgico corticoestriatal (por hipofunción del receptor N-Metil-D-Aspartato –NMDA-), puede

reducirse la liberación de dopamina y a su vez incrementarse la liberación de *glutamato* que produce una excitación post-sináptica tóxica. La mayor evidencia de este modelo proviene de los estudios farmacológicos que observan que al administrar bloqueantes de NDMA como la ketamina, feniciclidina (PCP) o MK-801 se produce la liberación de glutamato en el córtex frontal que produce vacuolización neuronal y muerte celular (Farber y cols., 2002).

Por otro lado, en pacientes con esquizofrenia (también de inicio temprano) se ha evidenciado reducción de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa) y otros antioxidantes no enzimáticos (ácido ascórbico, albumina, selenio) (Mico y cols., 2011). Esta reducción de antioxidantes genera un estado de stress oxidativo que produce hipoactividad de los receptores NMDA, disfunción mitocondrial de las neuronas, anomalías de la respuesta inflamatoria cerebral y del funcionamiento de los oligodendrocitos, entre otras alteraciones. El estrés oxidativo es un hallazgo determinante en los procesos degenerativos, por lo que estos hallazgos apoyarían la hipótesis de la neurodegeneración en la esquizofrenia (Bitanhirwe & Woo, 2011).

El neurodesarrollo y la neurodegeneración no son procesos excluyentes, ambos pueden predominar en diferentes estadios de la enfermedad y en distintos subtipos del trastorno psicótico, además ambos procesos tienen diferentes factores de riesgo asociados. La esquizofrenia no puede ser explicada por procesos simples de desarrollo o de degeneración (Andreasen, 2010). La teoría glutamatérgica puede erigirse como el puente entre los procesos de neurodesarrollo y neurodegeneración (Gupta & Kulhara, 2010).

Algunos autores proponen la denominación de hipótesis de la neuroprogresión para señalar y diferenciar estos mecanismos de los producidos en enfermedades degenerativas propiamente dichas (Andreasen, 2010).

Las trayectorias de neurodesarrollo alteradas pueden ser comunes a diferentes trastornos (esquizofrenia, trastorno bipolar) dado que los datos

obtenidos de la evaluación del neurodesarrollo (cognición, funcionamiento premórbido, estructura y función cerebral) sugieren que pueden estar más relacionadas con fenotipos clínicos (ej. síntomas psicóticos de inicio precoz) que con las categorías diagnósticas de las clasificaciones al uso (Arango y cols., 2013).

#### **1.4. Neuroimagen en psicosis**

##### **1.4.1. Aspectos generales**

Los avances en las tecnologías de la neuroimagen han generado tanto oportunidades como retos en el estudio de las psicosis. Con el progreso de las metodologías cuantitativas computacionales anatómicas nos hallamos en el umbral de una excitante era en psiquiatría que permite el estudio del cerebro vivo y la realización de exploraciones clínicas y contraste de hipótesis etiológicas (Gur y cols., 2007).

El estudio del cerebro en vivo pueden realizarse por la resonancia magnética nuclear que permite el examen de la neuroanatomía estructural, por la resonancia magnética de difusión que permite estudiar la conectividad y por la resonancia magnética espectroscópica que permite el estudio neuroquímico.

La resonancia magnética también permite el estudio de la fisiología cerebral usando métodos funcionales que incluyen la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computerizada por emisión de fotones simples, que permiten conocer el metabolismo local cerebral de la glucosa, el flujo sanguíneo y la función de receptor.

Por otra parte, la resonancia magnética funcional que analiza el cerebro durante la realización de tareas cognitivas y en reposo.

La neuroimagen puede vincular los conocimientos clínicos, anatómicos y neuroquímicos y de esta manera, desvelar algunos de los procesos que subyacen a los trastornos psicóticos. Con los datos obtenidos directamente de los pacientes, la neuroimagen tiene un papel esencial en definir los fenotipos clínicos, y al

determinar los sistemas cerebrales puede ayudar a elucidar los sustratos moleculares. La neuroimagen puede tener un papel central en la intersección entre la ciencia básica y la aplicación clínica (Abbott & Bustillo ,2006).

Los estudios de neuroimagen permiten estudiar el desarrollo cerebral en su cronología. El momento de maduración de unas zonas cerebrales es diferente de las otras, en general los córtex sensoriales y visuales se desarrollan antes que los de función superior (frontal) (Tau & Peterson, 2010 ). Por tanto el momento de neurodesarrollo en el que irrumpa la enfermedad puede ser decisivo en el grado de alteración y la naturaleza de las lesiones.

Según Gur (2007) los conocimientos de neuroimagen deben plantear algunas cuestiones que también suscribimos:

¿ podemos examinar un paciente con primer episodio de psicosis y determinar con seguridad si estamos frente a un trastorno bipolar o una esquizofrenia?

¿Podemos usar la neuroimagen como un diagnóstico temprano en aquellos pacientes con alto riesgo genético o sintomático?

#### **1.4.2.- Resonancia magnética espectroscópica en psiquiatría**

La resonancia magnética espectroscópica (RME) es una técnica de imagen cerebral neuroquímica. Es un método de estudio no invasivo y seguro de los metabolitos del cerebro humano vivo. Proporciona información de la neurobiología y del curso de los trastornos neuropsiquiátricos. Usa el mismo hardware que la resonancia magnética y proporciona información bioquímica del metabolismo cerebral, la neurotransmisión y la integridad neuronal.

El desarrollo de métodos de localización espacial mediante la resonancia magnética ha proporcionado la base para integrar la información bioquímica con la anatómica obtenida por la resonancia magnética de imagen.

La RME detecta metabolitos protónicos cerebrales como el N-Acetyl-Aspartato (NAA), Creatina (incluida FosfoCreatina) (Cr), Colina (incluido glicerolfosfoColina y fosfoColina) (Cho), myo-inositol (ml), glutamina, glutamato, glutation y acido gamma-aminobutírico (GABA).

El NAA es el segundo aminoácido libre más abundante del cerebro tras el N-acetyl-aspartyl-glutamato (NAAG), es sintetizado en la mitocondria neuronal a partir de acetyl-CoA y aspartato por la enzima de membrana L-aspartato N-acetyltransferasa y la enzima aspartoacylase (Moffett y cols., 2007). El pico más elevado del espectro de la resonancia corresponde a NAA. Entre el 15 al 25% de la señal que se le adscribe en la espectroscopía corresponde al NAAG (Pouwels & Frahm, 1997).

El NAA se halla exclusivamente en las neuronas y en oligodendrocitos maduros y células progenitoras O-2A (Birken & Oldendorf, 1989; Urenjak y cols., 1993). Está sintetizado principalmente en las neuronas y *la reducción de su concentración se postula como marcador de pérdida o disfunción neuronal*. Se ha evidenciado un ciclo intercompartimental de NAA entre neuronas y oligodendrocitos (Baslow 2003; Chakraborty y cols., 2001), por lo que el NAA puede ser también marcador de funcionamiento del tejido neuro-axonal que incluye aspectos funcionales de la formación y mantenimiento de la mielina (Chakraborty y cols., 2001).

Además se ha demostrado que interviene en el control de la osmolalidad, metabolismo energético mitocondrial y neurotransmisión neuronal a través de la síntesis de N-acetyl-aspartyl-glutamato por la combinación de NAA con glutamato.

El NAA es un donador de los acetilos necesarios para la elongación de los ácidos grasos de cadena larga, moléculas básicas para la generación de la membrana fosfolipídica celular (Moffett y cols., 2007).



La concentración de NAA también depende de la cantidad y capacidad funcional de las células gliales, especialmente los oligodendrocitos, dado que éstos están también implicados en el metabolismo del NAA (Passani y cols., 1997; Baslow 2000; Bhakoo y cols., 2000).

Mediante la determinación de NAA por espectroscopía podemos monitorizar cambios en el desarrollo evolutivo cerebral.

Los estudios en sujetos sanos han informado de incrementos de NAA relacionados con la edad. Al nacimiento los niveles globales de NAA son bajos, posteriormente se incrementan durante los dos primeros años de vida, y alcanzan una meseta tras este incremento.

En niños y adolescentes sanos, la razón de NAA/Colina de la sustancia gris cortical se incrementa hasta la edad de 10 años, disminuyendo posteriormente. Dado que el NAA es considerado un marcador de viabilidad neuronal, el incremento no lineal y descenso posterior con la edad de la NAA/Colina en la *sustancia gris* del córtex parietal y dorsofrontal, probablemente representa la sinaptogénesis que se produce durante la infancia y la poda sináptica de la adolescencia que ha sido descrita en modelos animales. En la vida adulta los niveles se estabilizan en una meseta cuando el cerebro alcanza la maduración (alrededor de los 25 años) y continúan un descenso progresivo. Sólo las regiones temporales posteriores siguen aumentando la densidad de sustancia gris más allá de la segunda década (Baslow y cols., 2000).

Sin embargo la razón de NAA/Colina en la sustancia blanca tiene una distribución regional y por edad. De modo que su concentración es mayor en el córtex occipital y límbico a edad más temprana y se incrementa de forma lineal con la edad en córtex parietal y frontal, lo cual corresponde a la mielinización que sigue un incremento lineal y regional hasta la vida adulta (Sowell y cols., 2003).

Específicamente, las regiones cerebrales que muestran mayores concentraciones de NAA durante el desarrollo son la *sustancia gris, el cerebelo y el tálamo* (Pouwels & Frahm 1997). Este incremento se relaciona con las diferencias regionales de la formación temprana de arborizaciones y conexiones sinápticas, sugiriendo en definitiva, que el NAA es marcador de tejido neuroaxonal.

Es decir, el NAA no sólo refleja el número de neuronas sino que también es marcador del funcionamiento neuronal y *en el contexto del desarrollo, es marcador de la proliferación neuronal y sináptica en las diferentes áreas*.

Durante las dos últimas décadas, la resonancia magnética espectroscópica ha sido utilizada en pacientes con una amplia gama de enfermedades neurológicas y psiquiátricas para comprender los efectos biológicos de las patologías cerebrales, identificar diferencias entre grupos diagnósticos y monitorizar cambios cerebrales a largo plazo (Ross & Sachdev 2004).

Los estudios hallan *reducciones regionales de NAA* en pacientes con *demencia* (Adalsteinsson y cols. 2000), con *daño cerebral isquémico* (Saunders, 2000) y con *esclerosis múltiple* (Poloni y cols., 2011). De estos hallazgos puede inferirse también que el NAA es un marcador de integridad y viabilidad neuronal (Moffett y cols., 2007; Cecil y cols., 1999).

También se han hallado niveles alterados (reducción) de NAA en niños y adolescentes con diversas patologías: *daño cerebral traumático* (Yeo y cols., 2006; Hunter y cols., 2005), *epilepsia* (Simister y cols., 2003), *retraso del desarrollo* (Filippi y cols., 2002), *autismo* (Kleinhans y cols., 2007), *esquizofrenia* (Zabala y cols., 2007) y *trastorno bipolar* (Oliveira y cols., 2007).

Se ha demostrado *incremento de la concentración de NAA* en la leucodistrofia denominada enfermedad de Canavan que consiste en una alteración del catabolismo de la NAA producida por una mutación en el gen de la enzima aspartoacylase (Moffett y cols., 2007).



### **1.4.3. Resonancia magnética espectroscópica en psicosis**

La esquizofrenia es el trastorno psiquiátrico más ampliamente estudiado con la técnica de la resonancia magnética espectroscópica. Los estudios espectroscópicos ofrecen la posibilidad de clarificar si las reducciones de volumen en la sustancia gris y blanca observadas en RMN estructural están asociadas a disfunción o pérdida neuronal (Abbott & Bustillo, 2006).

La resonancia magnética espectroscópica en pacientes psicóticos (la mayoría con esquizofrenia) halla *reducción de la concentración de NAA en áreas prefrontales*, lo cual es consistente con los modelos neuroanatómicos que señalan atrofia cortical en esa área cerebral y con los modelos neuropsicológicos que objetivan alteraciones de funciones ejecutivas (especialmente de memoria de trabajo) que han sido propuestos para explicar la pato-fisiología de la esquizofrenia (Andreasen, 2010).

La alteración de NAA está también relacionada con respuestas dopaminérgicas exageradas de las neuronas frontales a la anfetamina, una medida biológica indirecta de síntomas positivos (Weinberger y cols., 1996, 2001).

Por tanto, la reducción de NAA en pacientes con psicosis parece estar asociada con atrofia cortical, alteración cognitiva y presencia de síntomas psicóticos (Keshavan y cols., 2000).

Sin embargo, los primeros estudios de resonancia magnética espectroscópica en pacientes con psicosis sin tratamiento farmacológico fueron menos concluyentes respecto a la reducción de NAA inicial, los datos sugerían que el tejido neuronal en las fases iniciales de la enfermedad puede permanecer aún intacto y los circuitos neuronales estar alterados solo funcionalmente (Bartha y cols., 1997,1999).

A consecuencia de estos resultados en pacientes con primer episodio psicótico, se ha propuesto que la reducción de NAA está relacionada con la duración

de la enfermedad sugiriendo un deterioro progresivo de la integridad neuronal cuando la enfermedad se desarrolla (Ende y cols., 2000). Otros autores sugieren que los cambios de NAA también pueden representar medidas dinámicas de cambio neuropatológico que están en función de la gravedad de la enfermedad y/o del tiempo de evolución (Bertolino y cols., 2001).

La reducción de NAA en la psicosis (esquizofrenia) no es probablemente el resultado de una gran pérdida de neuronas, si no de la reducción del volumen global del soma neuronal y del neuropil, tal como demuestran los estudios post-mortem en pacientes con esquizofrenia (Rajkowska y cols., 1998, Casanova y cols., 2008). El NAA es tanto un marcador de pérdida neuronal como de disfunción neuronal (Yamasue y cols., 2002).

En general y sin tener en cuenta la edad de inicio del trastorno ni el tiempo de evolución del mismo, los estudios en pacientes con esquizofrenia hallan con frecuencia reducciones regionales en NAA. Estos déficits se localizan en varias regiones cerebrales, especialmente hipocampo y córtex frontal.

Los autores del primer meta-análisis de espectroscopía en pacientes con esquizofrenia (64 estudios-la mayoría transversales- que incluyen 1256 pacientes y 1209 controles sanos), concluyen que *los niveles de NAA están reducidos en la sustancia gris y blanca de la región prefrontal y el hipocampo (región temporal medial) tanto en pacientes con esquizofrenia crónica como en primeros episodios psicóticos*, sin hallarse diferencias entre ambos grupos (Steen y cols., 2005).

En el meta-análisis se señalan las limitaciones de la mayoría de estudios en ese momento, en general relacionadas con el reducido volumen de la zona estudiada (normalmente 1 o 2 grandes voxels – de 6-15 cm<sup>3</sup>- de una combinación de materia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo). Los autores también señalan que algunos estudios tienen muestras demasiado pequeñas (menos de 19 sujetos) y con pacientes muy distintos entre sí, por lo cual recomiendan realizar estudios con muestras homogéneas (en edad, género y tiempo de evolución del trastorno psicótico) y de un tamaño mínimo de 39 pacientes.

Los resultados de la literatura de la espectroscopía en psicosis (esquizofrenia) pueden resultar confusos debido a la gran variabilidad en estadios de enfermedad de los pacientes, uso de medicación, áreas de localización y la inadecuada sensibilidad para detectar diferencias entre grupos de los estudios, habitualmente por el pequeño tamaño de las muestras (Abbott & Bustillo, 2006; Steen y cols., 2005). Hay evidencia que el NAA es un metabolito activo cuya concentración puede estar influida, entre otros factores, por el tratamiento recibido (antipsicóticos, litio) y por el curso de la enfermedad (Bertolino y cols., 1996; Silverstone y cols., 2003).

El estudio de primeros episodios psicóticos de tiempo de evolución corto, puede reducir estas variables de confusión.

Posteriormente al meta-análisis referido, dos trabajos analizan la *progresión del trastorno* mediante estudios transversales de espectroscopía comparando pacientes con primeros episodios, pacientes crónicos y controles sanos. En el estudio de Molina y cols. (2005) se refiere *reducción de la razón NAA/Creatina en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo en los pacientes con esquizofrenia crónica y no en los pacientes con primer episodio*, además la razón de NAA/Creatina está inversamente relacionada con la duración de la enfermedad en toda la muestra de pacientes con esquizofrenia. Ohrmann y cols. (2007) con similar metodología, hallan que la NAA y el Glx (combinación de glutamato y glutamina) se reducen solamente en los pacientes crónicos (no en primeros episodios) aunque no demuestran correlación de los neurometabolitos con la duración de la enfermedad.

Por tanto, en relación a estos estudios parece existir una progresión de la enfermedad o bien un efecto deletéreo de la medicación (Abbott & Bustillo, 2006).

Otros estudios en primeros episodios de esquizofrenia *no hallan diferencias en el NAA entre pacientes y controles en diferentes áreas*: sustancia blanca prefrontal izquierda, hipocampo (Fannon y cols., 2003), región temporal medial

izquierda (Bartha y cols., 1999), striatum izquierdo (Bustillo y cols., 2002), tálamo y córtex cingulado izquierdo (Theberge y cols., 2002).

En el reciente estudio de Uhl y cols. (2011) de adultos jóvenes con primeros episodios y sujetos de alto riesgo de psicosis, tampoco hallan diferencias en la concentración de NAA, Colina y Creatina en hipocampo, gyrus cingulado anterior y córtex medial prefrontal de los grupos de pacientes y sujetos de alto riesgo de psicosis frente a controles sanos.

Al contrario, se han referido *reducciones de la razón NAA/Creatina* en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y lóbulo temporal (Cecil y cols., 1999) y en regiones prefrontal e hipocampal (Bertolino y cols., 1998) en los pacientes con primer episodio psicótico comparados con controles.

La falta de consistencia de los resultados puede ser debido a diferencias en la selección de sujetos por edad de inicio de la enfermedad (infanto-juvenil vs. adulto) y en el tratamiento antipsicótico (Abbott & Bustillo, 2006).

Asimismo, estos resultados sugieren que al menos en algunos pacientes, el NAA puede ser un *marcador reversible o dinámico de función neuronal* y que la disminución de la función frontal que manifiesta puede ser más un marcador de estado que de rasgo y que por tanto se ve modificado según el estadio de la enfermedad (Sigmundsson y cols., 2003).

Otro estudio encuentra que los niveles de NAA, glutamato/glutamina y Colina solo están reducidos en pacientes crónicos y no en primeros episodios ni en controles sanos, sin embargo los niveles de Creatina y fosfoCreatina están reducidos en ambos grupos de pacientes (Ohrmann y cols., 2007).

Respecto al trastorno bipolar, un reciente estudio no encuentra diferencias globales entre pacientes bipolares y controles sanos en relación a los niveles de NAA (Shahana y cols., 2011). Scherk y cols. (2009) analizando una muestra de pacientes bipolares eutímicos tampoco encuentran disminución del NAA en el córtex

cingulado anterior ni en la región prefrontal. Previamente, Amaral y cols. (2006) tampoco encontraron diferencias en la concentración de NAA estudiando el córtex cíngulo anterior de pacientes bipolares eutímicos en tratamiento con litio respecto a controles sanos. Otros investigadores, tampoco hallan diferencias en NAA de pacientes bipolares respecto a controles sanos en el córtex prefrontal dorsolateral (Bertolino y cols., 2003 y Frey y cols., 2007) ni tampoco en el hipocampo (Gigante y cols., 2014).

En cambio, varios estudios con resonancia magnética espectroscópica en pacientes con trastorno bipolar encuentran reducción del NAA. Uno de los primeros estudios en pacientes bipolares eutímicos sin tratamiento en el momento de la evaluación, describe una menor razón de NAA/Creatina en el córtex prefrontal dorsolateral derecho e izquierdo de su muestra de 20 pacientes bipolares respecto a 20 sujetos pareados por edad y género (Winsberg y cols., 2000).

Cecil y cols., (2002) evalúan el área frontal medial (sustancia gris y blanca) con resonancia magnética espectroscópica en 17 pacientes con trastorno bipolar tipo I, hospitalizados por manía y con síntomas psicóticos y lo comparan con 21 sujetos sanos; hallan una reducción significativa de NAA y Colina en el grupo de pacientes con trastorno bipolar respecto a los sujetos sanos en el área estudiada.

Una revisión de estudios de espectroscopía en pacientes bipolares, concluye que existe evidencia de la reducción de NAA en lóbulo frontal e hipocampo en pacientes bipolares (Yildiz-Yesiloglu & Ankerst, 2006). Al menos tres grupos de investigadores confirman, posteriormente a la revisión, la reducción de NAA en hipocampo en pacientes bipolares (Capizzano y cols., 2007) y en ganglios basales tanto en pacientes adultos (Malhi y cols., 2007) como en población infantil (Olvera y cols., 2007).

También existen estudios que encuentran incremento de NAA, Patel y cols. (2008) describen este hallazgo en la región prefrontal de niños diagnosticados de depresión bipolar. En población adulta una investigación, en una reducida muestra de seis pacientes bipolares cicladores rápidos, halló incremento del NAA en el córtex dorsolateral prefrontal izquierda (Michael y cols., 2009).



#### **1.4.4. Resonancia magnética espectroscópica en psicosis (esquizofrenia) de inicio en la infancia y adolescencia.**

La mayoría de estudios de resonancia magnética espectroscópica en esquizofrenia están realizados en adultos crónicos (hasta un 77% según Steen y cols. 2005).

Los estudios en pacientes con psicosis de inicio en la infancia y adolescencia , además de investigar la evolución y curso clínico de la enfermedad desde el inicio y caracterizar clínica y bioquímicamente el trastorno psicótico, permiten diferenciar los grupos de pacientes que progresaran a diagnósticos específicos (espectro esquizofrénico vs. bipolar).

El estudio de Stanley y cols. (2007), propone analizar la asociación entre la edad de inicio y los niveles de NAA en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo en pacientes con primer episodio psicótico (sin tratamiento farmacológico) comparado con controles sanos. Encuentran que los primeros episodios psicóticos tienen menor concentración de NAA en la zona estudiada respecto a los controles. Esta diferencia de concentración de NAA es más pronunciada en los pacientes de menor edad al inicio de la psicosis. Según los autores, el hallazgo podría deberse a una reducción en la proliferación de dendritas y conexiones sinápticas así como menor integridad de la glia. Estos resultados proporcionan una evidencia directa de que el grado de alteración de los metabolitos, específicamente en córtex prefrontal dorsolateral, puede depender de la edad de inicio de la esquizofrenia.

En esquizofrenia de niños y adolescentes se han referido reducciones de NAA/Creatina en la sustancia blanca prefrontal (Brooks y cols., 1998), córtex medial prefrontal (Thomas y cols.,1998) y en córtex prefrontal bilateral (Bertolino y cols., 1998). El estudio de resonancia magnética espectroscópica de O'Neill y cols. (2004) en 11 pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia (edad  $12,3 \pm 3,8$ ), interesante por abarcar diferentes (pero amplias) áreas cerebrales que incluye: cíngulo anterior, córtex frontal, striatum, tálamo, córtex parietal, y sustancia

blanca frontal y parietal, no encuentra incrementos de Creatina en cíngulo anterior superior y sin embargo encuentra incrementos de Colina en cíngulo anterior superior y también en córtex frontal y cabeza de caudado, sugiriendo alteraciones en la membrana fosfolípida neuronal en estos pacientes de inicio precoz de la psicosis; en este estudio, hallan también reducción en NAA únicamente en tálamo en pacientes varones, que sugiere alteración de la integridad neuronal en esa área cerebral.

En el estudio de Zabala y cols. (2007) se halla reducción de niveles de NAA/agua (no de otros metabolitos: Creatina, Colina) en región prefrontal dorsolateral izquierda (no derecha) de 8 adolescentes (edad  $15,63 \pm 2,13$  años) con esquizofrenia respecto a 32 controles sanos y 15 pacientes con psicosis no esquizofrénicas. El diagnóstico está confirmado a los dos años de seguimiento. Los autores señalan que este hallazgo apoya la hipótesis que la disfunción neuronal está ya presente al principio de la enfermedad esquizofrénica (al menos en formas adolescentes) y no es sólo consecuencia del curso clínico de la enfermedad.

Sin embargo, en un reciente estudio con espectroscopía 1.5T en 28 niños (edad 14.1 d.t. 3,0 años) con esquizofrenia de inicio en la infancia (y con grupo control de 34 sujetos) con una duración media del trastorno de 3.4 años y tratados con antipsicóticos en el momento de la evaluación, encuentran que no existen diferencias entre el grupo de esquizofrenia y el grupo control en los niveles de totales de NAA (NAA+N-acetyl-aspartyl-glutamate) (Seese y cols., 2011)

La variabilidad de los hallazgos en estos estudios implica, además de las posibles diferencias metodológicas, que los niveles de NAA pueden no estar necesariamente disminuidos en la esquizofrenia de inicio en la infancia y adolescencia. Parece pues necesario realizar estudios en esta población con muestras mayores para replicar los resultados.

#### **1.4.5. Resonancia magnética espectroscópica en psicosis distintas a esquizofrenia**

Los estudios de espectroscopía en pacientes con psicosis distintas a la esquizofrenia son escasos y aún menos en psicosis de inicio infantil o adolescente.

Algunos estudios y revisiones en bipolares adultos encuentran reducción de NAA/Creatina en el lóbulo frontal e hipocampo (Yildiz-Yesiloglu y cols. 2006, Blasi y cols. 2004, Winsberg y cols. 2000, Molina y cols.. 2007). Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de espectroscopía en trastorno depresivo mayor indica un incremento de Colina en los ganglios basales pero ninguna alteración de NAA (Yildiz-Yesiloglu y cols. 2006).

En una reciente revisión de espectroscopía en trastorno bipolar pediátrico (Kondo y cols.. 2014) se recogen 26 estudios de resonancia magnética espectroscópica en menores de 18 años. De los 3 estudios iniciales en niños y adolescentes bipolares (con o sin síntomas psicóticos), dos de ellos encuentran reducción de la razón de NAA/Creatina en córtex prefrontal dorsolateral (Chang y cols., 2003; Sassi y cols., 2005, Olvera y cols., 2007) y en córtex cingulado anterior (Moore y cols., 2007) mientras en otro estudio (Castillo y cols., 2000) encuentran niveles de metabolitos similares a controles. El estudio de Wood y cols. (2003) comparando espectroscopía de la esquizofrenia y psicosis afectiva de edad infanto-juvenil no halla diferencias en ninguno de los metabolitos estudiados en la región dorsolateral prefrontal.

Sin embargo en el estudio de Caetano y cols. (2011) encuentran reducción de NAA y GlicerofosfoColina + fosfoColina en córtex prefrontal medial bilateral y reducción de FosfoCreatina + Creatina en córtex prefrontal medial izquierdo en 43 pacientes bipolares pediátricos (edad media  $13,9 \pm 2,7$  años) respecto a controles pareados por edad. También son bajos los niveles de NAA y FosfoCreatina+Creatina en la sustancia blanca del córtex prefrontal dorsolateral. Todo ello indica, según

estos autores, una arborización dendrítica anómala como correlato de alteraciones del neurodesarrollo en el trastorno bipolar pediátrico.

En el estudio de primeros episodios psicóticos de adolescentes de Zabala y cols. (2007) (ver arriba las características de la muestra) el hallazgo principal es que los adolescentes con esquizofrenia presentan reducción de la razón de NAA/agua en la región prefrontal dorsolateral izquierda que difiere significativamente de los niveles de los adolescentes controles y adolescentes con psicosis no esquizofrénica. Además los niveles de NAA/agua de los esquizofrénicos son significativamente menores que los de pacientes bipolares en la región cerebral referida.

Por otro lado, en un reciente meta-análisis de estudios de glutamato cerebral medido por espectroscopía en pacientes bipolares de inicio infantil y juvenil o adultos, se concluye que los niveles cerebrales de glutamato+glutamina están elevados en pacientes bipolares, apoyando la idea que el glutamato puede jugar un papel importante en la patofisiología de este trastorno (Gigante y cols., 2012).

Otro reciente meta-análisis de estudios de neurometabolitos en esquizofrenia y trastorno bipolar que incluye 146 estudios con 5643 participantes, concluyen que los niveles de NAA están afectados tanto en esquizofrenia como en trastorno bipolar. En pacientes con esquizofrenia el hallazgo más consistente es la reducción de NAA en lóbulo frontal y ganglios basales, y en pacientes con trastorno bipolar la disminución de NAA en ganglios basales. Los niveles de Creatina están alterados en córtex prefrontal, córtex pre-frontal dorso-lateral y tálamo en esquizofrenia y en lóbulo frontal y ganglios basales en trastorno bipolar. Por último, los niveles de Colina están alterados en tálamo, lóbulo frontal y córtex cingulado anterior en esquizofrenia y en ganglios basales en trastorno bipolar (Kraguljac y cols., 2012).

#### **1.4.6. Resonancia magnética espectroscópica en individuos con riesgo de psicosis**

Los *individuos con riesgo de psicosis*, se definen como aquellos de elevado riesgo genético o que presentan síntomas psicóticos atenuados o episodios psicóticos breves que se resuelven sin intervención. También se les denomina pacientes de riesgo ultra-alto de psicosis.

Los estudios con resonancia magnética espectroscópica en este grupo de pacientes son muy importantes porque permiten identificar marcadores biológicos de transición a psicosis y conocer las áreas cerebrales que se afectan de forma más precoz.

Varios autores han demostrado la reducción de la razón de NAA/Colina en el córtex cingulado anterior en pacientes de alto riesgo genético (Keshavan y cols., 1997; Callicot y cols., 1998).

En contraste, Tibbo y cols. (2004) observan incremento de metabolitos glutamatérgicos pero no de otros metabolitos en los hijos de pacientes esquizofrénicos en un estudio con resonancia magnética espectroscópica 3T.

Wood y cols. (2003) informan de incrementos de la razón NAA/Creatina y Colina/Creatina en el córtex frontal dorsolateral en 30 jóvenes de alto riesgo clínico respecto a 21 controles, el hallazgo es interpretado como un descenso de Creatina indicativo de hipometabolismo. Sin embargo, este hallazgo no discrimina entre los pacientes de alto riesgo que desarrollan un primer episodio de psicosis (n=6) de los que no lo hacen durante el período de tiempo del estudio.

En sujetos con alto riesgo clínico de psicosis (definido como la presencia de síntomas psicóticos subumbrales) Jenssen y cols., (2006) observan que la reducción de NAA/Colina en el lóbulo prefrontal izquierdo y gyrus cingulado anterior puede ser un indicador de vulnerabilidad para esquizofrenia. Asimismo, el

incremento de Colina en el gyrus cingulado anterior puede ser un predictor de conversión desde el estado prodrómico a la enfermedad completa.

Es posible especular que la reducción de NAA en lóbulo frontal solo ocurrirá en la transición hacia la psicosis tal como se observa en los cambios estructurales de sustancia gris (Pantelis y cols., 2003).

Estudios posteriores demuestran que las diferencias más importantes en los niveles de NAA entre el grupo de alto riesgo de esquizofrenia y el grupo control sano están en el tálamo, donde se encuentran niveles reducidos de NAA en el grupo de riesgo. Este hallazgo puede constituir un marcador de riesgo de esquizofrenia o bien, ser la primera región que se ve afectada por la enfermedad (Brugger y cols., 2010).

La magnitud de la reducción de NAA en primeros episodios psicóticos e individuos de riesgo es mayor en estudios que usan mediciones de metabolitos escaladas (con Creatina) respecto a la corrección de tejido cerebral de voxels. Es posible que el motivo sea que los niveles de Creatina del lóbulo temporal estén incrementados en ambos grupos. La Creatina es un marcador de metabolismo celular y puede elevar sus niveles en el hipocampo como signo de incremento de actividad de esta estructura, lo cual es un mecanismo postulado por algunos autores para explicar los primeros estadios de la esquizofrenia (Tamminga y cols., 2010.). De esta forma, las reducciones significativas de la NAA del lóbulo temporal emergerían en los últimos estadios de la enfermedad, mientras que el incremento del metabolismo –indicado por los aumentos de nivel de Creatina- ocurriría en etapas más iniciales del trastorno (Brugger y cols., 2010).

Tomadas en conjunto, estas observaciones sugieren que las alteraciones de NAA en las estructuras prefrontales y temporales pueden representar un indicador de vulnerabilidad para esquizofrenia en individuos de alto riesgo genético y menos consistentemente en individuos de alto riesgo clínico (Wood y cols., 2013).

Varios autores sugieren que son precisos estudios longitudinales de resonancia magnética espectroscópica para documentar la progresión de la enfermedad mostrando las alteraciones progresivas de los neurometabolitos en la psicosis respecto a controles sanos y los factores que influyen en las mismas (Brugger y cols., 2010).

Además, como hemos comentado anteriormente, existen cambios evolutivos en los niños sanos y se trata de conocer si en los pacientes con psicosis estos cambios siguen la misma trayectoria o bien se ve modificada por la enfermedad.

### **1.5. Correlatos neuroquímicos de aspectos clínicos de la psicosis.**

Durante las últimas dos décadas, las modernas técnicas de neuroimagen han permitido la investigación de los correlatos neurales de las diferentes aspectos y dimensiones clínicas que caracterizan los trastornos psicóticos.

La resonancia magnética espectroscópica brinda la oportunidad de generar biomarcadores neurológicos que conducen a la mejora del diagnóstico, pronóstico y a la optimización del tratamiento de los trastornos psicóticos.

El nivel de NAA es dependiente de la cantidad de tejido neural viable (Urenjak y cols., 1993) y es considerado marcador de integridad neuronal en las psicosis, especialmente en esquizofrenia. Sus niveles están disminuidos, como ya hemos señalado arriba, en el córtex prefrontal, principalmente en pacientes con la enfermedad establecida (Keshavan y cols., 2000). Además, la reducción de NAA se asocia con peor rendimiento cognitivo (Bertolino y cols., 2000), mayor duración de la enfermedad (Stanley y cols., 1996) y más frecuencia de síntomas negativos (Callicot y cols., 2000).

Estos datos sugieren que algunos neurometabolitos cerebrales –NAA, glutamina y el receptor N-metyl-D-aspartato-, por tanto la vía glutamatérgica, puede estar relacionada con la patofisiología de los síntomas clínicos de la psicosis

(Gruber y cols., 2014). Además, es necesario dilucidar si esta relación está presente desde el inicio o se establece durante la evolución del trastorno psicótico.

#### **1.5.1. Relación de los neurometabolitos cerebrales con los síntomas clínicos.**

Son escasos los estudios que analizan la correlación entre neurometabolitos cerebrales y síntomas clínicos en psicosis y aún menos en población infanto-juvenil.

Uno de los primeros trabajos que intenta analizar los correlatos neuroquímicos de la psicopatología de la psicosis, estudia 25 pacientes con esquizofrenia que cumplen criterios para síndrome deficitario (según Kirkpatrick y cols., 1989), y aunque no encuentra diferencia en los niveles de neurometabolitos entre controles y pacientes con esquizofrenia, halla una relación inversa entre los niveles de NAA en la región prefrontal dorsolateral y la gravedad de la psicopatología medida por la escala PANSS con independencia de la duración de la enfermedad. También demuestra una correlación inversa significativa entre la escala de psicopatología general de la PANSS y el nivel de NAA tanto en lado derecho como izquierdo del lóbulo prefrontal. En este estudio, el funcionamiento general medido por el Global Assessment Scale (GAS) correlaciona de forma directa con la concentración de NAA en región prefrontal dorsolateral derecha (pero no izquierda) (Sigmundsson et y cols. 2003).

##### **1.5.1.1. Relación de neurometabolitos con los síntomas psicóticos positivos**

Se consideran síntomas positivos de la psicosis (Crow, 1980; Andreasen & Olsen, 1982) a la dimensión sintomática (van Os, 2009) cuyas manifestaciones clínicas principales consisten en delirios, alucinaciones, desorganización del pensamiento y de la conducta. Son síntomas inestables y su presencia e intensidad dependen del subtipo y estadio clínico del trastorno psicótico y del tratamiento recibido por el paciente.



Los trabajos acerca de los correlatos neuroquímicos de los síntomas positivos son escasos y controvertidos.

En el estudio de Callicot y cols. (2000) no encuentran correlación entre la concentración de NAA, medida con resonancia magnética espectroscópica 1,5T, de 36 pacientes con esquizofrenia con los síntomas positivos en ninguna de las áreas estudiadas (córtex prefrontal dorsolateral y orbitofrontal, área de hipocampo - incluida amígdala-, tálamo, putamen, cíngulo anterior y posterior, gyrus temporal superior, sustancia blanca prefrontal, córtex occipital y centro semioval).

Sin embargo, en el estudio de Sigmundsson hallan una correlación inversa significativa entre la puntuación de la escala de síntomas positivos de la PANSS y el NAA en la región prefrontal dorsolateral del hemisferio derecho pero no del izquierdo (Sigmundsson et y cols. 2003).

#### **1.5.1.2. Relación de los neurometabolitos con los síntomas psicóticos negativos**

Los principales síntomas negativos de las psicosis del espectro esquizofrénico son la dificultad en la expresión emocional (afecto aplanado o apatía), en la comunicación (alogia) y en la motivación (abulia) (Andreasen & Olsen, 1982); se consideran los síntomas más debilitantes a lo largo de la evolución (Sheitman & Lieberman 1998). En general, son más prominentes en pacientes con esquizofrenia con pobre ajuste premórbido, inicio temprano y mayor cronicidad (Gupta y cols., 1995). Interfieren gravemente en el funcionamiento psicosocial y tienden a permanecer estables (o incluso empeorar) a lo largo de la evolución de la enfermedad, al ser resistentes a la mayoría de medicaciones antipsicóticas (Kirkpatrick, 2014). La investigación desde la perspectiva del neurodesarrollo puede ayudar a comprender la patofisiología (ej. vías glutamatérgicas) de este grupo de síntomas y a identificar nuevas dianas terapéuticas (Limosin, 2014).

Dado que los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia son similares fenomenológicamente a las alteraciones de afecto, cognición y motivación que presentan algunos pacientes neurológicos con lesiones de lóbulos frontales, se ha especulado que estos síntomas pueden generarse a partir de la disfunción de los lóbulos frontales particularmente del córtex prefrontal dorsolateral (Callicot y cols., 2000). De hecho, existe relación entre los déficits de funciones cognitivas asociadas con el córtex prefrontal dorsolateral (tareas ejecutivas, memoria de trabajo) y los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia (Carter y cols., 1996; Limosin 2014).

La reducción del flujo sanguíneo medida con SPECT en córtex prefrontal dorsolateral también se relaciona con la presencia de más síntomas negativos medidos con la escala PANSS en pacientes con esquizofrenia (Sabri y cols. 1997).

Como hemos comentado anteriormente, los estudios con resonancia magnética espectroscópica han hallado, reducción en la concentración de NAA en el córtex prefrontal dorsolateral evidenciando disfunción neuronal en esta área que está relacionada con la aparición de síntomas negativos. Por tanto, podría existir una relación entre la reducción de NAA y los síntomas negativos en la esquizofrenia. Es decir, que a mayor reducción de NAA en el córtex prefrontal dorsolateral se podría prever más frecuencia y gravedad de los síntomas negativos.

Algunos autores han podido confirmar esta hipótesis. Callicott y cols. (2000) estudian las razones de NAA/Creatina, NAA/Colina y Colina/Creatina en diferentes regiones cerebrales y la relación con la Escala de Síntomas Negativos (Scale Assessment Negative Symptoms –SANS–) y la subescala de síntomas negativos de la PANSS en una muestra de 36 pacientes con esquizofrenia y 26 controles pareados. Encuentran que la menor razón de NAA/Creatina en córtex prefrontal dorsolateral predice mayor gravedad de síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia (valor predictivo del 23%). También hallan correlación inversa entre la escala de síntomas negativos y la razón de NAA/Creatina en regiones distintas al

córtex prefrontal dorsolateral pero que comparten interconectividad con esta área como son el tálamo y el córtex cingulado anterior (aunque estas áreas no presenten menor razón de NAA/Creatina que controles en este estudio). Sin embargo, estas últimas correlaciones deben ser tomadas con cautela dado que no se mantienen tras la corrección estadística para múltiples comparaciones. Los autores de esta investigación alientan a estudiar específicamente estas regiones de interconexión. Aunque también encuentran disminución de razón NAA/Creatina respecto a controles en hipocampo, no demuestran correlación de estos neurometabolitos con los síntomas negativos en esta área cerebral.

Otros autores, también hallan correlación inversa entre el nivel de NAA/Colina en córtex cingulado anterior y el afecto aplanado como síntoma negativo en pacientes con esquizofrenia (Yamasue y cols., 2002).

Otras investigaciones muestran resultados contrarios. En el estudio de Sigmundsson no hallan correlación entre la subescala de síntomas negativos de la PANSS y la concentración de NAA tanto en región prefrontal dorsolateral derecha como izquierda. Jessen y cols. (2013) estudian el balance de la transmisión glutamatérgica en la esquizofrenia midiendo los niveles de NAA (se sobrepone en las mediciones a NAAG pero no participa en la neurotransmisión glutamatérgica) y NAA/Glutamato en córtex cingulado anterior en 20 pacientes con esquizofrenia y 20 controles sanos. Hallan una relación inversa entre la presencia de síntomas negativos medidos por la PANSS (también de la puntuación global PANSS) y los niveles de N-Acetyl-Aspartato-Glutamato (NAAG) en córtex cingulado anterior, pero no encuentran correlación con NAA.

Dada la relación entre NAA (metabolito de NAAG) y neurotransmisión glutamatérgica (Reynolds & Harter 2007), es muy posible que exista una correlación entre síntomas negativos y medidas de transmisión glutamatérgica en áreas frontales, hipocampo y lóbulo temporal que precisa ser investigada (Pilowsky y cols., 2006).

### **1.5.2. Relación de los neurometabolitos con la duración de la enfermedad**

En algunos estudios se demuestra que la concentración de NAA en córtex prefrontal está inversamente relacionado con la duración de la enfermedad (Molina y cols., 2003), lo cual indica que el NAA del córtex prefrontal puede disminuir progresivamente a lo largo de la enfermedad, especialmente en los primeros años tras el inicio del trastorno.

Por otro lado, otro estudio publicado posteriormente, no confirma la relación entre la duración de la psicosis sin tratar y los niveles de NAA en córtex cingulado anterior y tálamo. Sin embargo, refieren una correlación negativa entre los niveles de NAA en tálamo y la duración de los síntomas prodrómicos. Se identificó en este estudio una correlación directa entre Colina medida en córtex cingulado anterior y tálamo izquierdos y duración de la psicosis no tratada. El incremento de Colina, al asociarse a mayor duración de la enfermedad no tratada, podría indicar que las alteraciones de membrana neuronal (relacionadas con Colina) preceden a la aparición de la reducción de NAA observada en estudios de esquizofrenia crónica (Theberge y cols., 2004).

Existe, todavía, controversia acerca de si existe un efecto significativo de la duración de la enfermedad en el nivel de neurometabolitos. Es preciso confirmar si la reducción de NAA es progresiva (neurodegeneración) en las psicosis.

### **1.5.3. Relación de los neurometabolitos con el tratamiento antipsicótico**

Varios estudios evalúan los cambios metabólicos en el contexto de la exposición a fármacos antipsicóticos en los pacientes con primeros episodios psicóticos. Los resultados son controvertidos y dependen del neurometabolito (NAA vs. glutamato) y del área cerebral estudiada.

En uno de los primeros estudios en esta área, Delamillieure y cols., (2002), encuentran que no existe relación entre neurometabolitos del córtex prefrontal medidos por resonancia magnética espectroscópica y dosis de antipsicóticos.

Fannon y cols. (2003) refieren reducción de la razón de NAA/Creatina en la zona temporal medial e hipocampo de pacientes con primer episodio psicótico naïve a fármacos respecto a controles. Tras tres meses de tratamiento con antipsicóticos atípicos, la razón de NAA/Creatina en los pacientes es igual que en controles. Los autores interpretan sus resultados como un efecto protector neural inicial de los fármacos antipsicóticos en los pacientes con primer episodio psicótico.

Thebergé y cols., (2007) en un interesante estudio caso-control de la relación, y su evolución a tres años, entre volumetría cerebral y cambios de la vía glutamatérgica en pacientes con primer episodio psicótico naïve a fármacos, encuentran un incremento de glutamina en córtex cingulado anterior y tálamo al inicio del episodio psicótico respecto a controles. Tras 30 meses de tratamiento antipsicótico, el nivel de glutamina talámica se reduce, lo cual correlaciona con la reducción de volumen de sustancia gris parietal y temporal. Según los autores este resultado puede indicar tanto neurodegeneración, a pesar del tratamiento, como una respuesta de plasticidad neuronal a alteraciones de la actividad subcortical. No encuentran cambios de NAA en el período y áreas estudiadas.

Bustillo y cols., (2010) determinan el NAA, Glutamina, Glutamato y la razón Glutamina/Glutamato en córtex cingulado anterior, sustancia blanca frontal y tálamo, en 14 pacientes con esquizofrenia "mínimamente tratados" antes y después (1, 6 y 12 meses) de iniciar un tratamiento antipsicótico y en 10 controles pareados. Al inicio, encuentran reducción de NAA e incremento de Glutamina/Glutamato respecto a controles en córtex cingulado anterior (y no en las otras áreas estudiadas). En la evaluación tras el tratamiento antipsicótico no hallan cambios en los metabolitos estudiados respecto al inicio. Por tanto, estos resultados

sugieren que las alteraciones de los neurometabolitos observados en los pacientes al inicio no se modifican tras el tratamiento antipsicótico a corto plazo.

En una revisión publicada recientemente de 27 estudios (16 longitudinales midiendo neurometabolitos antes y después de tratamiento y 11 transversales) acerca de la influencia del tratamiento con antipsicóticos en el metabolismo cerebral de los pacientes psicóticos (casi todos con esquizofrenia), la mayoría de estudios longitudinales concluyen que los fármacos antipsicóticos pueden actuar incrementando los niveles de NAA en áreas específicas del cerebro, especialmente en el lóbulo frontal y el tálamo, especialmente durante períodos cortos de observación. Sin embargo, otros estudios revisados indican, que las concentraciones de Glutamato descenden a lo largo de la evolución de la enfermedad, sugiriendo tanto un proceso neurodegenerativo cerebral en el paciente con esquizofrenia como la influencia de los antipsicóticos (Szulc y cols., 2012).

Los estudios de la relación entre tratamiento y neurometabolitos cerebrales en pacientes pediátricos con trastorno bipolar también encuentran resultados variables.

Varios autores estudian la relación con el tratamiento con litio. Encuentran disminución de la razón de myoinositol/Creatina (Davanzo y cols. 2001) y disminución de NAA (Patel y cols., 2008) en pacientes con manía. Estos resultados no apoyan el papel neuromodulador o neuroprotector del litio en estos pacientes.

Otros autores han estudiado el papel de otros fármacos como protectores de la integridad neuronal medida como concentración de neurometabolitos en el trastorno bipolar.

Así, Del Bello y cols. (2006) hallan incremento de Colina en el área prefrontal lateral derecha y medial en pacientes pediátricos con manía que está asociado al tratamiento con olanzapina. Los autores interpretan este resultado

como una mejoría de la viabilidad y/o función neuronal en las áreas referidas con el tratamiento antipsicótico.

Strawn y cols., (2012) encuentran disminución de Glutamato+Glutamina (Glx) en córtex prefrontal ventro-lateral izquierdo en adolescentes con trastorno bipolar con episodio de manía, tratados con ácido valproico y que alcanzaron la remisión clínica. Además el grado de mejoría sintomática en los que remiten está relacionado con el cambio de las concentraciones de glutamato en esta región, lo cual sugiere, según estos autores, un papel modulador del ácido valproico en el sistema glutamatérgico frontal en los adolescentes con trastorno bipolar.

#### **1.5.4. Relación de los neurometabolitos con la evolución clínica**

Existen pocos estudios que relacionan los cambios cerebrales neuroquímicos (o estructurales) con la evolución clínica de los pacientes con episodios psicóticos.

Algunas investigaciones con resonancia magnética nuclear estructural han estudiado la correlación de los cambios volumétricos cerebrales con la evolución clínica. Milev y cols., (2003) estudian 123 pacientes con diagnóstico DSM-IV de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo, con el objetivo de predecir el resultado clínico a los 5 años -medido como funcionamiento psicosocial, tiempo de ingreso y duración de síntomas clínicamente significativos- en relación a 7 medidas de volumen cerebral obtenidas por resonancia magnética al inicio del estudio (tejido frontal y temporal, líquido cerebroespinal frontal y temporal, tejido cerebral y cerebeloso, fluido cerebroespinal ventricular). Solo el volumen del tejido cerebral temporal predice significativamente el resultado, el menor volumen temporal al inicio predice la persistencia de los síntomas psicóticos a los 5 años. Sin embargo solo explica el 5,8% de la varianza en la persistencia de las alucinaciones, por lo que su valor pronóstico es bajo.

En otro estudio europeo multicéntrico de volumetría cerebral medida con resonancia magnética nuclear estructural, se estudian 109 pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia y son seguidos durante 2 años. El resultado al final del seguimiento (medido en términos de necesidad de cuidado, funcionamiento social y síntomas clínicos) fue relacionado con siete medidas volumétricas (volumen cerebral total, intracraneal, materia blanca y gris, ventrículos laterales y tercer y cerebelo). No se encontró ninguna correlación significativa entre los volúmenes medidos y las variables clínicas. Los autores concluyen que el volumen de sustancia gris o blanca al inicio de la esquizofrenia no predice la evolución clínica a los dos años (van Haren y cols., 2003).

La evaluación clínica es presumible que sea correcta en ambos estudios, por tanto, los resultados o se deben a que no existe ninguna relación entre volumetría y clínica o bien, a que los métodos de determinación de volúmenes cerebrales son insensibles a la integridad funcional del cerebro, al menos en algunos estadios de la psicosis (Wood y cols. 2006).

La resonancia magnética espectroscópica podría tener mejor valor predictivo para la evolución clínica de los trastornos psicóticos, porque al medir la concentración de los metabolitos in vivo puede dar una información más detallada acerca de la integridad de la región de interés a nivel metabólico y celular comparado con las estimaciones volumétricas.

A la fecha solo conocemos un trabajo (Wood y cols., 2006) que estudia el valor predictivo de medidas basales que incluyen síntomas y determinación de NAA/Creatina en el córtex prefrontal izquierdo e hipocampo, en un seguimiento de 18 meses desde el inicio del episodio psicótico. Estudian 46 pacientes de 15 a 29 años con primer episodio psicótico, evalúan síntomas al inicio con la escala PANSS, tiempo de psicosis no tratada, ajuste premórbido, y realizan espectroscopía determinando la razón de NAA/Creatina. El resultado a los 18 meses se evalúa con la escala GAF (Escala de Funcionamiento Global) , CGI (Impresión Clínica Global) y



SOFA (Escala de Valoración Ocupacional Funcional) y el número de ingresos en ese período. Todos siguen tratamiento en el mismo programa de primeros episodios psicóticos. Demuestran que la razón de NAA/Creatina en el córtex prefrontal izquierdo basal, se relaciona con la gravedad clínica y la función global al final del tratamiento (18 meses) y es predictivo del número de ingresos urgentes durante este período. Este hallazgo es independiente de los niveles basales de síntomas negativos, edad y tiempo de psicosis no tratada. Es indicativo del papel esencial de la disfunción neuronal en la evolución de pacientes con pobre resultado.

Estos datos sugieren que la razón de NAA/Creatina disminuida probablemente por baja NAA, puede ser marcador de un fenotipo de pacientes con primeros episodios psicóticos con escasa respuesta a tratamiento. Lo cual puede explicar los hallazgos más consistentes - reducción de NAA- en pacientes con enfermedad crónica y la considerable variabilidad en los estudios de primeros episodios.

Como hemos señalado, otros autores (Sigmundsson y cols., 2003, Callicott y cols., 2000) también demostraron antes, que aún en ausencia de diferencias en las concentraciones de neurometabolitos cuando comparamos pacientes y controles, hay una asociación entre mayor reducción de NAA prefrontal y mayor gravedad de síntomas en esquizofrenia.

Estos estudios y el de Wood sugieren que la disfunción prefrontal es un componente potencial de mala evolución clínica y que además puede ser identificada de forma precoz al inicio de la enfermedad.



## **2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**



- El estudio longitudinal de neurometabolitos cerebrales en una muestra de adolescentes sanos en dos años nos permitirá conocer algunos correlatos neuroquímicos del neurodesarrollo normal durante esta etapa del desarrollo.
- Existe controversia en los resultados de los escasos estudios de espectroscopía cerebral de adolescentes con psicosis respecto a las alteraciones de los neurometabolitos al inicio del trastorno psicótico. Un estudio transversal previo de nuestro grupo encuentra una reducción de N-Acetyl-Aspartato (NAA) en lóbulo frontal izquierdo en adolescentes con esquizofrenia de reciente inicio respecto a pacientes con psicosis no esquizofrénicas y a controles sanos (Zabala y cols., 2007). Nos disponemos a replicar estos hallazgos en una muestra independiente de mayor tamaño.
- Son escasos los estudios longitudinales, más aún en población infanto-juvenil, que analicen trayectorias de maduración cerebral diferenciales en personas con trastornos mentales frente a controles sanos. Consideramos necesario realizar estudios longitudinales sobre la maduración cerebral en adolescentes con psicosis y adolescentes sin trastorno mental.
- Con los resultados del estudio podemos aportar datos adicionales para el contraste de la hipótesis de la alteración en los lóbulos frontales como una de las áreas implicadas en la etiopatogenia de los trastornos psicóticos.
- Los niveles de neurometabolitos (NAA, Creatina, Colina) pueden estar modificados, entre otros factores, por el tratamiento antipsicótico, el curso de la enfermedad, la edad de comienzo y el tiempo de evolución del trastorno, por esa razón es preferible estudiar primeros episodios psicóticos de corta evolución y de inicio precoz, como es el caso de esta tesis, lo cual reduce la variabilidad de la muestra y da robustez a los resultados.

- Existen pocos datos, y son controvertidos, en la literatura científica acerca de la relación entre los síntomas clínicos y los correlatos neuroquímicos cerebrales en las psicosis. Con el presente estudio intentamos aportar más evidencias de la posible relación clínico-bioquímica al inicio del trastorno psicótico y al seguimiento a corto plazo.

### **3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.**





### **3.1. Hipótesis**

#### **3.1.1. Hipótesis primarias**

1) Los adolescentes con primer episodio psicótico mostrarán diferencias en los niveles de neurometabolitos (N-Acetyl-Aspartato, Colina y Creatina) en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo respecto a los adolescentes sanos en la evaluación basal, indicando alteración de la función (o daño) cerebral en el momento de aparición del trastorno psicótico.

2) Los adolescentes con primer episodio psicótico mostrarán diferencias en los niveles de neurometabolitos (N-Acetyl-Aspartato, Colina y Creatina) en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo respecto a los adolescentes sanos a los dos años después del primer episodio psicótico indicando alteración progresiva de la función (o daño) cerebral.

3) Las diferencias de neurometabolitos en lóbulo prefrontal dorsolateral izquierdo de un primer episodio psicótico en la evaluación basal serán mayores en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar respecto a adolescentes sanos que en otras psicosis respecto a adolescentes sanos.

4) Los cambios de la concentración de los neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo a los dos años serán diferentes en pacientes con diagnóstico de psicosis respecto a adolescentes sanos.

### 3.1.2. Hipótesis secundarias:

1) Los niveles de neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo en la evaluación basal y a los dos años tras un primer episodio psicótico correlacionarán con el funcionamiento global basal y a los dos años.

2) Los niveles basales de neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo de adolescentes con psicosis correlacionarán con síntomas clínicos positivos y negativos en la evaluación inicial.

3) El cambio de neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo a los dos años de seguimiento tras el primer episodio psicótico correlacionarán con el cambio en los síntomas clínicos positivos y negativos producidos en el mismo período de seguimiento.

### **3.2. Objetivos.**

- 1) Evaluar y analizar de forma prospectiva los neurometabolitos en los lóbulos frontales en un grupo de pacientes adolescentes con primer episodio psicótico al inicio y a los dos años del primer episodio psicótico.
- 2) Evaluar y analizar de forma prospectiva los neurometabolitos en los lóbulos frontales en un grupo de adolescentes sanos y tras dos años de la primera evaluación.
- 3) Analizar y comparar los cambios neuroquímicos (neurometabolitos) en los lóbulos frontales de un grupo de adolescentes con primer episodio psicótico con un grupo de adolescentes sanos al inicio y a los dos años del primer episodio psicótico.
- 4) Comparar los cambios neuroquímicos (neurometabolitos) en los lóbulos frontales entre los diferentes grupos de diagnóstico psicótico y cada uno de ellos con el grupo de adolescentes sanos al inicio del trastorno y a los dos años.
- 5) Analizar la relación de los cambios neuroquímicos (neurometabolitos) con variables clínicas y funcionamiento global de los pacientes en el primer episodio psicótico y a los dos años de seguimiento.



## **4. METODOS**



#### **4.1. Diseño**

Estudio observacional caso-control, multicéntrico, naturalístico en el tratamiento, longitudinal a 2 años de evaluación clínica y neuroimagen espectroscópica de una muestra de adolescentes con primer episodio psicótico que han acudido a tratamiento y han sido evaluados antes de 6 meses del inicio de los síntomas positivos y de un grupo de adolescentes sanos pareados por edad, sexo y nivel socio-económico.

Se incluyeron en este estudio los adolescentes que completaron el estudio espectroscópico al inicio y a los 2 años.

Las intervenciones terapéuticas son las de la clínica habitual en nuestro medio durante todo el seguimiento.

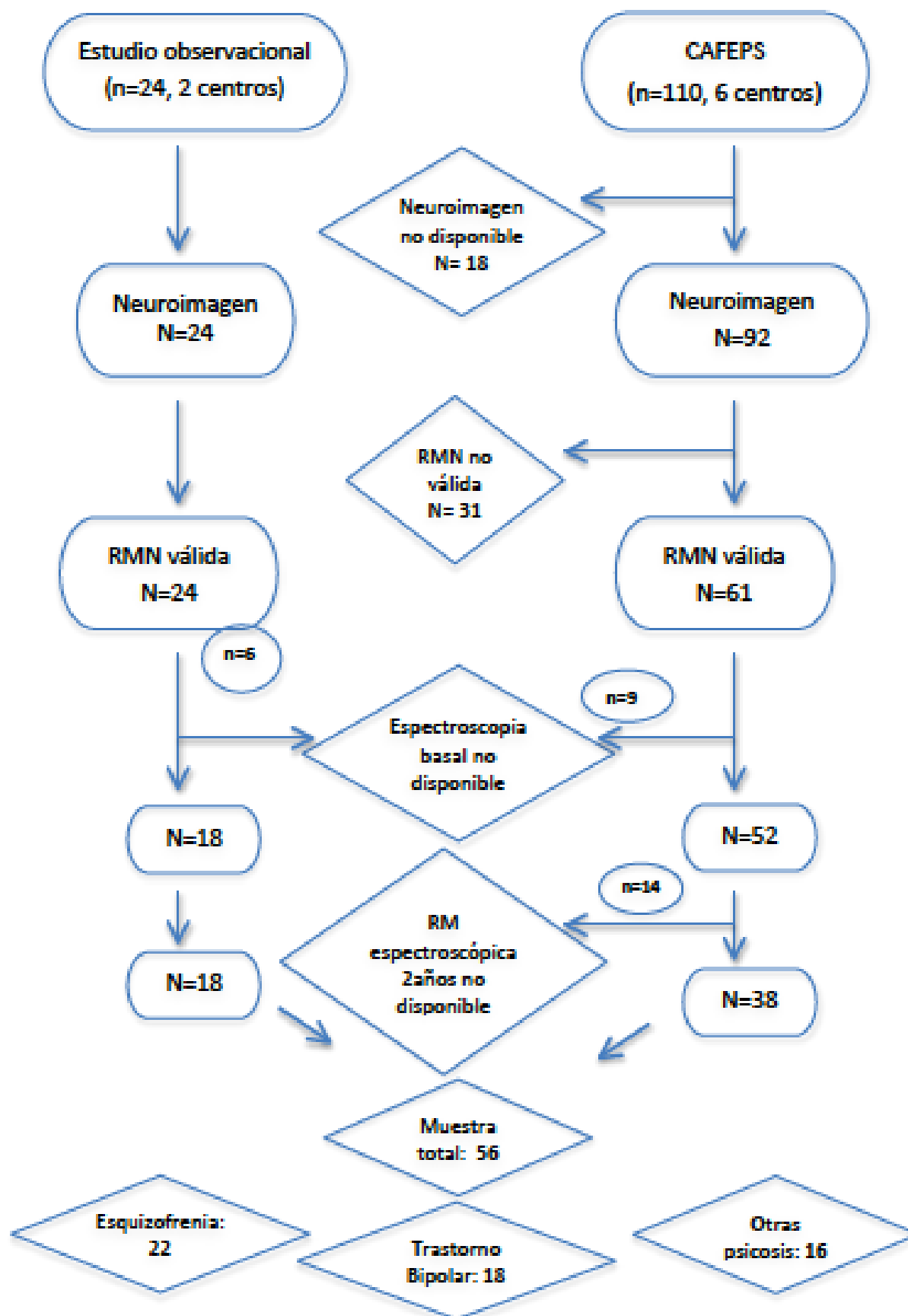
#### **4.2. Sujetos**

Los sujetos de esta tesis provienen de dos estudios de adolescentes con primer episodio psicótico:

- Estudio Observacional Longitudinal de Primeros Episodios Psicóticos realizado en dos hospitales de Madrid (Hospital Gregorio Marañón y Hospital Niño Jesús)
- Estudio Primer Episodio Psicótico de Niños y Adolescentes: CAFEPS (Child and Adolescent First-Episode Psychosis Study) realizado en 6 hospitales de 5 ciudades de España (2 en Madrid, Barcelona, Vitoria y Pamplona). El estudio CAFEPS también reclutó adolescentes sanos pareados en edad, sexo y nivel socioeconómico con los pacientes incluidos en todos los hospitales participantes.

En la Figura 2 presentamos el diagrama de flujo con la elegibilidad de los pacientes de cada estudio y las razones de exclusión en el mismo.

Figura 2. Diagrama de flujo. Elegibilidad de pacientes para estudios de resonancia magnética espectroscópica.





### **4.3. Muestra de casos y controles**

#### **4.3.1. Casos**

La muestra de casos la compusieron adolescentes con primeros episodios psicóticos de inicio antes de los 18 años y después de los 9 años que proceden de los dos estudios referidos anteriormente y que han completado la resonancia magnética espectroscópica (RME) basal y a los 2 años de seguimiento. Los estudios de procedencia son los siguientes:

1. Estudio Observacional Longitudinal de Primeros Episodios Psicóticos de adolescentes reclutados de forma consecutiva en dos unidades de Psiquiatría de dos hospitales de Madrid (Hospital Gregorio Marañón y Hospital Niño Jesús) durante el período de un año (de mayo 2002 a mayo 2003). Este estudio está compuesto de una muestra de 24 adolescentes de edades entre 12 y 18 años ingresados en las unidades de psiquiatría referidas por primer episodio psicótico. El Estudio Observacional es un estudio longitudinal a dos años que evalúa variables clínicas y neuroimagen durante este período.

2. Estudio de Primer Episodio Psicótico de Niños y Adolescentes: CAFEPS (Child and Adolescent First-Episode Psychosis Study) compuesto de una muestra de 110 niños y adolescentes de entre 9 y 17 años con primer episodio psicótico reclutados consecutivamente entre mayo de 2001 y noviembre de 2005 en seis unidades de psiquiatría infanto-juvenil españolas: dos en Madrid (Hospital Gregorio Marañón y Hospital Niño Jesús) y una en cada una de las siguientes ciudades: Barcelona (Hospital Clínic), Vitoria (Hospital Santiago Apóstol), Santander (Hospital Marqués de Valdecilla) y Pamplona (Clínica Universitaria de Navarra) que atienden sanitariamente un área de aproximadamente 8 millones de habitantes. El CAFEPS es un estudio longitudinal a dos años que evalúa variables clínicas, neuropsicológicas, neuroimagen, bioquímicas y genéticas en niños y adolescentes con primer episodio psicótico de menos de 6 meses de evolución desde la aparición del primer síntoma psicótico positivo .

Como se observa en el diagrama de flujo, la muestra inicial fue de 134 niños y adolescentes con primer episodio psicótico. Hubo que descartar para esta tesis 6 adolescentes con psicosis del estudio observacional y 72 del estudio CAFEPS por no disponer o no tener calidad suficiente la resonancia magnética en alguno de los momentos de la evaluación o en ambos.

Se dispone de la evaluación clínica y espectroscópica completa basal y a los dos años de 18 pacientes del Estudio Observacional y de 38 pacientes del estudio CAFEPS. La muestra total de casos que se han incluido en esta tesis es de 56, con 35 hombres y 21 mujeres.

Los pacientes debían ajustarse a la definición clínica de primer episodio psicótico que referimos a continuación y a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

- *Definición de primer episodio psicótico:* presencia de al menos un primer síntoma psicótico positivo dentro de un trastorno mental según criterios DSM-IV en un período máximo de aparición de 6 meses antes de la inclusión en el estudio.
- *Criterios de inclusión:*
  - Presencia de primer episodio psicótico antes de los 18 años
  - Un máximo de 6 meses de duración de la sintomatología psicótica
  - Español como primera lengua
  - Consentimiento informado del menor y de los padres o responsables legales
- *Criterios de exclusión:*
  - Comorbilidad en Eje I en el momento de inclusión en el estudio
  - Abuso o dependencia de sustancias (consumo esporádico aceptable)
  - Enfermedad médica o neurológica significativa

- Historia de traumatismo craneal con pérdida de conciencia
- Retraso mental
- Trastorno Generalizado del Desarrollo
- Embarazo
- Lactancia

#### **4.3.2. Controles**

El grupo de adolescentes control estuvo compuesta inicialmente por 98 niños y adolescentes. Se seleccionaron en escuelas públicas con características similares a las de los pacientes atendidos, a través de anuncios y en las visitas pediátricas rutinarias de nuestros hospitales.

Se realizó un screening telefónico a los posibles candidatos seleccionados por un psicólogo entrenado para descartar que cumplieran los criterios de exclusión. Si no cumplían criterios de exclusión fueron entrevistados en los hospitales participantes por psiquiatras expertos mediante la entrevista Kiddie-SADS (Soutullo CA. Versión en español) para confirmar que no presentaban trastornos psiquiátricos. Fueron compensados económicamente con un cupón de compra de material escolar.

Los controles debían cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

##### *Criterios de inclusión:*

- Edad, género, años de educación y status socioeconómico similar a los pacientes.
- Consentimiento informado del menor y de los padres o responsables legales.

##### *Criterios de exclusión:*

- Cualquier diagnóstico psiquiátrico del Eje I actual.
- Abuso o dependencia de sustancias (se acepta consumo esporádico)
- Enfermedad médica o neurológica significativa

- Historia de traumatismo craneal con pérdida de conciencia
- Retraso mental
- Embarazo
- Lactancia

Del total del grupo control (n=98), 48 adolescentes (30 hombres y 18 mujeres) tuvieron realizada y con calidad suficiente la resonancia magnética espectroscópica basal y a dos años y formaron parte de esta tesis. Los 50 adolescentes restantes no fueron incluidos por los siguientes motivos: 10 no tienen neuroimagen disponible, 21 la resonancia magnética nuclear no es válida, 8 no está disponible la resonancia magnética espectroscópica basal y 11 no está disponible la resonancia magnética espectroscópica a los dos años.

#### **4.4. Procedimiento**

Como se ha señalado anteriormente, 56 casos y 48 controles completaron el siguiente procedimiento y formaron parte del estudio.

##### **4.4.1. Evaluación basal de casos**

Se realiza en las primeras 4 semanas tras la inclusión en el estudio, a excepción de la evaluación neuropsicológica que se realiza entre las 4 y 8 semanas tras el reclutamiento en el grupo de los pacientes.

Describimos las variables recogidas que fueron utilizadas en esta tesis:

-Variables sociodemográficas

-Variables clínicas

- Evaluación diagnóstica
- Evaluación clínica

- Evaluación neuropsicológica: se usan los subtests de Vocabulario y Diseño de Bloques de la escala Wechsler de Inteligencia (WISC-R, Wechsler 2003; Sattler J. 2001) para estimar el cociente intelectual
- Lateralidad

-Variables de neuroimagen

- Resonancia magnética estructural (localización del voxel)
- Resonancia magnética espectroscópica

#### **4.4.2. Evaluación a los dos años de casos**

- Variables clínicas

- Tratamientos farmacológicos seguidos
- Número de hospitalizaciones y duración de las mismas en semanas
- Evaluación diagnóstica
- Evaluación clínica

- Variables de neuroimagen

- Resonancia magnética estructural (localización del voxel)
- Resonancia magnética espectroscópica

#### **4.4.3. Evaluación basal de controles**

-Variables sociodemográficas

-Variables clínicas

- Evaluación diagnóstica

- Evaluación Neuropsicológica: se usan los subtests de Vocabulario y Diseño de Bloques de la escala Wechsler de Inteligencia (WISC-R, Sattler J. 2001, Wechsler 2003) para estimar el cociente intelectual

-Variables de neuroimagen

- Resonancia magnética estructural (localización del voxel)
- Resonancia magnética espectroscópica

#### **4.4.4. Evaluación a los dos años de controles**

-Variables clínicas

- Evaluación diagnóstica

-Variables de neuroimagen

- Resonancia magnética estructural (localización del voxel)
- Resonancia magnética espectroscópica

#### **4.5. Variables a estudiar e instrumentos de medida.**

##### **4.5.1. Evaluación datos sociodemográficos (Casos y Controles)**

Datos sociodemográficos y familiares que incluyen:

- Edad
- Género
- Raza
- Años de educación escolar y rendimiento escolar
- Estado socioeconómico parental evaluado con la escala de Hollingshead- Redlich (Hollingshead & Redlich, 1954)

## **4.5.2. Evaluación diagnóstica y clínica**

### ***4.5.2.1. Evaluación diagnóstica (casos y controles)***

La evaluación diagnóstica se realiza por el mismo psiquiatra entrenado en cada paciente y control en las dos evaluaciones realizadas (basal y a los dos años).

- Ajuste premórbido: Escala de Cannon-Spoor de evaluación de ajuste premórbido (PAS) (Cannon-Spoor, Potkin y Wyatt, 1982).
- Diagnóstico de trastorno psiquiátrico es realizado mediante la entrevista K-SADS-PL (programa para trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar) en su versión para situación actual y toda la vida (Versión para adolescentes y padres, traducción española de Sotullo C.A. 1996).
- Los subtests de Vocabulario y Diseño de Bloques de la escala Wechsler de Inteligencia (WISC-R -Satler J. 2001; Wechsler, 2003) para estimar el cociente intelectual.
- GAF (Global Assessment of Functioning: American Psychiatric Association, 1994). Es una escala de evaluación de gravedad, valora la alteración producida por la enfermedad y el nivel de funcionamiento del paciente. Consiste en una escala de 0-100 en un continuum de enfermedad-salud. A menor puntuación más limitación de la actividad o funcionamiento.

La evaluación con K-SADS, GAF y PAS se realiza en las 4 semanas posteriores al inicio del estudio y a los dos años de la evaluación basal.

Los subtests de vocabulario y diseño de bloques de la escala Wechsler de inteligencia se realiza entre las 4 y 8 semanas posteriores al inicio del estudio.

#### **4.5.2.2. Evaluación clínica (casos)**

Las evaluaciones clínicas se realizaron por el mismo psiquiatra entrenado en las dos evaluaciones realizadas a cada paciente. Se recogieron los siguientes datos:

- Antecedentes psiquiátricos personales y familiares
- Tratamiento farmacológico previo
- Duración de los síntomas hasta la evaluación inicial. Fue calculada revisando la historia clínica y preguntando a los padres y pacientes por la fecha aproximada de la aparición de los primeros síntomas psicóticos positivos.
- Escala de los Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) (Kay y cols. 1987; validación española Peralta & Cuesta 1994) evaluada por 6 psiquiatras clínicos entrenados en esta escala semi-estructurada con coeficiente de correlación interclase entre 0.72-0.96, en el estudio Observacional y >0.80 en estudio CAFEPS. La evaluación con la PANSS se realizó dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del estudio (evaluación basal) y a los dos años de la evaluación basal.
- Los equivalentes de clorpromazina fueron calculados para conocer la dosis de tratamiento antipsicótico y calcular la dosis media en la evaluación basal y en la evaluación a dos años (Andreasen y cols., 2010).

El diagnóstico de los pacientes se estableció de acuerdo a los criterios de DSM-IV usando la traducción española de la K-SADS (Soutullo 1996) administrada a los dos años para mejorar la validez diagnóstica y evitar el efecto de la posible transición diagnóstica por la inestabilidad de los primeros episodios psicóticos (Fraguas y cols., 2008; Castro y cols., 2011).



Se definen los grupos de pacientes según el diagnóstico realizado a los dos años desde la evaluación inicial: esquizofrenia, trastorno bipolar y otras psicosis.

#### **4.5.3. Evaluación neuroimagen (casos y controles)**

La resonancia magnética espectroscópica se realizó en la evaluación basal y a los dos años en pacientes y controles.

La imagen se adquirió con cinco scanner 1.5 T distintos: 2 Siemens Symphony, 2 General Electric Sigma y 1 Philips ACS Gyroscan. Los sujetos fueron evaluados con el mismo scanner en la evaluación basal y a los dos años. Un centro (Hospital Gregorio Marañón) recibió pacientes y controles de dos unidades psiquiátricas (Hospital Gregorio Marañón y Hospital Niño Jesús) localizadas en la misma ciudad.

Los datos de neuroimagen fueron recogidos en cada centro y analizados en uno de los lugares de reclutamiento (Hospital Gregorio Marañón). Para reducir el efecto del diseño multicéntrico, la muestra de pacientes y controles fueron pareados en cada centro.

#### *Consideraciones técnicas de la espectroscopía de relevancia para la tesis.*

La espectroscopía es una técnica cuantitativa, la señal que se obtiene es directamente proporcional al número de moléculas y la cuantificación se hace calculando el área del pico espectral.

El resultado de cuantificar un metabolito ha de ser un número expresado en milimoles por mililitro (mmol/ml) o milimoles por miligramo (mmol/mg). Esta cuantificación absoluta es la mejor pero presenta inconvenientes prácticos por lo que actualmente es más común utilizar como pico espectral de referencia el de la Creatina total o en relación al agua.

En esta tesis se estableció la razón de los neurometabolitos en relación al agua, dado que es el compuesto más abundante del parénquima cerebral con una concentración aproximadamente 100 veces superior la del resto de moléculas.

El análisis de espectroscopía precisa identificar el área que queremos

estudiar y definirla con una unidad cúbica tridimensional o "voxel" . Para ello se realizaron primero unas secuencias de resonancia magnética que nos proporcionaron las estructuras de referencia.

El protocolo de mediciones se basa en la elección de las dimensiones y posición de un/os volumen/es en la zona de interés. Dada la baja concentración de los metabolitos estudiados, la dimensión de esta área debe ser como mínimo de 1 c.c.. En este volumen, se combinan tres cortes selectivos de radiofrecuencia para detectar la señal por resonancia magnética originada de la intersección de los tres planos ortogonales.

La calidad de la espectroscopía por resonancia magnética cerebral depende mucho del tamaño y de la localización del volumen de interés (Montull Ferrer, 2005).

La secuencia *single voxel* en esta tesis se localizó en la región de córtex prefrontal dorso lateral izquierdo (CPFDLI) con y sin supresión de agua en un volumen de 6.75 cc. en el momento basal y a los dos años.

La secuencia tuvo los siguientes parámetros: TE=136ms, TR=1500ms y Nex=128.

Para determinar las diferencias entre los grupos se utilizó la razón de N-Acetyl-Aspartato (NAA)/agua, Colina/agua y Creatina/agua.

El procesamiento de la señal se realizó a través de un algoritmo no lineal (AMARES).

En la Figura 3 se observa la localización del voxel en los pacientes y controles de este estudio.

**Figura 3.** Localización del voxel en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo.



En la Tabla 1 se muestran la frecuencia de resonancias magnéticas espectroscopías al inicio y a los dos años respecto a las resonancias magnéticas nucleares realizadas en cada centro en pacientes y controles y que formaron parte de esta tesis.

**Tabla 1.** Frecuencia de resonancias magnéticas espectroscópicas al inicio y a los dos años respecto a las resonancias magnéticas nucleares realizadas en cada centro en pacientes y controles.

	Pacientes		Controles	
	R.M.E.	R.M.N.	R.M.E.	R.M.N.
<b>Hospital Gregorio Marañón y Hospital Niño Jesús (Madrid)</b>	40 (18 E.O. 22 C.A.F.E.P.S.)	46	36	48
<b>Hospital Clínic (Barcelona)</b>	11	28	13	21
<b>Hospital Santiago Apóstol (Vitoria)</b>	3	9	3	5
<b>Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona)</b>	0	4	1	6
<b>Hospital Marqués de Valdecilla (Santander)</b>	2	7	0	12

R.M.E.: Resonancia Magnética Espectroscópica, R.M.N.: Resonancia Magnética Nuclear, E.O.: Estudio Observacional, C.A.F.E.P.S.: Child and Adolescent First-Episode Psychosis Study

#### 4.6. Cronología del estudio

Las variables del estudio se recogieron en dos momentos:

- *Basal*: Se definió como el momento en el que el adolescente (caso o control) que cumple criterios de inclusión acepta participar en el estudio. Se realizó la entrevista de recogida de datos sociodemográficos y clínicos con la familia y el adolescente. Las escalas clínicas y la resonancia magnética craneal se realizaron dentro de las cuatro semanas posteriores a la inclusión en el estudio. La evaluación neuropsicológica entre la 4ª y 8ª semana tras la inclusión.
- *Seguimiento a los dos años*: Se definió como el momento dos años después (con un intervalo de mas/menos 4 semanas) de la evaluación basal. Se completó la entrevista diagnóstica y evaluación de escalas clínicas y neuropsicológicas (estas últimas no formaron parte de esta tesis). Se realizó la resonancia magnética craneal.
- 

En la Tabla 2 se resume la cronología de la recogida de variables en las dos evaluaciones por grupo de pacientes y controles.

**Tabla 2.** Cronología de la recogida de variables en las dos evaluaciones por grupo de pacientes y controles

<b>Variables</b>	<b>Inicial</b>	<b>Seguimiento</b>
<b><u>CASO</u></b>		
<b>Sociodemográficas</b>	<b>X</b>	
<b>Clínicas</b>		
<b>Antecedentes familiares /personales</b>	<b>X</b>	
<b>Tratamiento farmacológico</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Duración síntomas desde inicio</b>	<b>X</b>	
<b>PANSS</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>GAF</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Estimación Cociente Intelectual</b>	<b>X</b>	
<b>Diagnósticas</b>		
<b>PAS</b>	<b>X</b>	
<b>K-SADS</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Resonancia magnética estructural</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Resonancia magnética espectroscópica</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b><u>CONTROL</u></b>		
<b>Sociodemográficas</b>	<b>X</b>	
<b>Clínicas</b>		
<b>Antecedentes Familiares /Personales</b>	<b>X</b>	
<b>GAF</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Estimación Cociente Intelectual</b>	<b>X</b>	
<b>Diagnósticas</b>		
<b>PAS</b>	<b>X</b>	
<b>K-SADS</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Resonancia magnética estructural</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Resonancia magnética espectroscópica</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

PAS: Escala de Cannon-Spoor de evaluación de ajuste premórbido K-SADS-PL Programa para trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar. Versión para situación actual y toda la vida y para adolescentes y padres. PANSS: Escala de Síntomas Positivos y Negativos. GAF: Escala de evaluación global de funcionamiento.

#### **4.7. Gestión de datos**

A todos los pacientes y controles incluidos en el estudio se les ha informado y han aceptado voluntariamente (asentimiento/ consentimiento al adolescente y sus tutores legales) la incorporación en el estudio y la gestión de sus datos para su análisis estadístico.

Se han considerado en todo momento las medidas de confidencialidad y seguridad a que obliga la Ley de Protección de Datos (15/1999) y Decreto 994/99.

La base de datos se ha exportado al sistema de análisis estadístico del programa SPSS 20.0.

#### **4.8. Análisis estadístico**

Se exploró la normalidad de las variables con el test de Kolmogorov-Smirnoff .

Se analizó la presencia de valores atípicos o extremos mediante Box y estimadores de robustez. Si los valores atípicos que se presentan no son valores aberrantes trabajamos con todos los datos de la muestra .

El nivel de significación se establece en  $p < 0,05$

##### **4.8.1.Descripción de la población de estudio**

La muestra de casos y controles está constituida por los individuos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión y que habían completado toda la evaluación clínica y espectroscópica basal y a los dos años.

##### **4.8.2. Método de análisis estadístico**

###### ***4.8.2.1. Análisis descriptivo de casos y controles***

Se calculan media, desviación típica, y rango con sus respectivos intervalos de confianza para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas

de los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes (casos) y controles incluidos en el estudio.

Para analizar las diferencias del valor de las variables entre pacientes y controles se usaron t-student o chi-cuadrado para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente.

Se calcula la media y desviación estándar de las escalas clínicas a la evaluación basal y al seguimiento calculando las diferencias por grupos vs. controles con t-student para comparaciones de datos independientes cuantitativos o ANOVA de un factor en comparaciones múltiples con corrección de Bonferroni si las varianzas son homogéneas o la corrección de Games Howell si las varianzas no son homogéneas.

Tras la exploración de la distribución de las variables, en caso que tengan una distribución normal se escogen tests estadísticos paramétricos y en el caso que la variable no siga una distribución normal los tests estadísticos no paramétricos.

#### ***4.8.2.2. Análisis de los neurometabolitos en controles y pacientes en la evaluación basal***

La comparación de medias de dos grupos independientes (ej. casos y controles) se realizó mediante el calculo de la t-student, ANOVA de un factor para la comparación de más de 2 grupos independientes (ej. 3 grupos de pacientes y controles).

#### ***4.8.2.3. Análisis de los neurometabolitos en controles y pacientes en la evaluación a dos años.***

Se realiza el mismo análisis que en la evaluación basal.



#### **4.8.2.4. Análisis estadístico longitudinal**

##### *4.8.2.4.1. Análisis longitudinal (2 años) de los neurometabolitos en casos y controles*

Para el análisis longitudinal se realizó la comparación entre la media de la razón de neurometabolito/agua basal y la media de la razón de neurometabolito/agua a los dos años mediante la t de Wilcoxon prueba de contraste no paramétrica para muestras relacionadas.

Se denominó "*Cambio longitudinal de la razón de neurometabolito/agua*" al cálculo de la diferencia entre la media de la razón de neurometabolito/agua a los dos años y a la evaluación basal expresado en valores absolutos.

Se denominó "*Cambio porcentual de la razón de neurometabolito/agua*" a la diferencia entre el valor de razón de neurometabolito/agua al seguimiento y basal dividido por la razón de neurometabolito/agua basal y multiplicado por 100.

$$\text{Cambio Porcentual de la razón de neurometabolito/agua} = \frac{\text{neurometabolito/agua dos años} - \text{neurometabolito/agua basal}}{\text{neurometabolito/agua basal}} \times 100$$

Se realizó la prueba de contraste paramétrica de t de Student o no paramétrica según normalidad de variables para comparar cambio longitudinal y porcentual de neurometabolito entre casos y controles y entre cada subgrupo y controles y la ANOVA de un factor o K de Kruskal-Wallis (según prueba de normalidad y tamaño muestral) para comparar entre grupos diagnósticos y grupo control.

#### *4.8.2.4.2. Análisis longitudinal de las variables que influyen en los niveles de los neurometabolitos cerebrales*

Se utilizó el análisis multivariante ANCOVA para estudiar la interacción tiempo x grupo diagnóstico con la variable "Cambio longitudinal de la razón de neurometabolito/agua" y "Cambio porcentual de la razón de neurometabolito/agua" como variables dependientes o de efecto principal. Introdujimos como covariables aquellas en las que se halló diferencias entre grupos diagnósticos y controles.

Consideramos que el análisis multivariante ANCOVA es suficiente y no es preciso usar la prueba ANCOVA de medidas repetidas que mide cambios intrasujeto, dado que ya usamos el cambio intrasujeto al analizar las variables "cambio longitudinal y porcentual de la razón de neurometabolito/agua". Además minimiza el posible efecto de la variable "centro de resonancia" dado que la resonancia se realiza en el mismo centro en cada sujeto.

#### ***4.8.2.5. Análisis de las correlaciones de variables clínicas con los neurometabolitos .***

Mediante el test de Pearson o Spearman (según la distribución normal o no de las variables) se estudió la relación de variables clínicas con los neurometabolitos basales, a los 2 años y al cambio (longitudinal y porcentual entre concentraciones a los dos años y basal).

## **5. RESULTADOS**



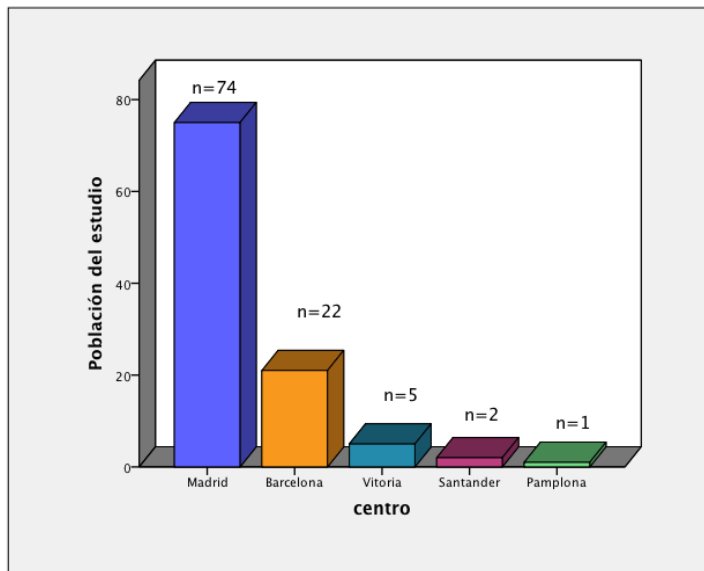
## 5.1 Evaluación basal. Análisis descriptivo

### 5.1.1. Descripción de la población estudiada

Se incluyeron un total de 104 sujetos en los que se realizó la resonancia magnética nuclear y resultó válida para el análisis espectroscópico, de los cuales 56 fueron pacientes adolescentes con primer episodio psicótico y 48 fueron controles sanos pareados por edad, sexo y estatus socio-económico con los pacientes.

La población de estudio (n=104) fue reclutada y estudiada en los siguientes centros: Hospital Gregorio Marañón de Madrid y Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid (75, 69.7%), Hospital Clínic de Barcelona, (21, 22.00%) Clínica Universitaria de Navarra de Pamplona (1, 0.9%), Hospital Marqués de Valdecilla de Santander (2, 1.8%) y Hospital Santiago de Vitoria (5, 5.5%). Ver Figura 4.

**Figura 4.** Procedencia de los pacientes y controles



La procedencia de los pacientes (n=56) es:

- Hospital Gregorio Marañón y Hospital Niño Jesús (Madrid): 40 (71.4%)
- Hospital Clínic (Barcelona): 11 (19.6%)
- Hospital Marqués de Valdecilla (Santander): 2 (3.6%)
- Hospital Santiago Apóstol (Vitoria): 3 (5.4%)

La procedencia de los controles (n=48) es:

- Hospital Gregorio Marañón y Hospital Niño Jesús (Madrid): 34 (70,8%)
- Hospital Clínic (Barcelona) : 11 (22,9%)
- Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona): 1 (2,1%)
- Hospital Santiago Apóstol (Vitoria): 2 (4,2%)

#### **5.1.2. Evaluación basal. Análisis descriptivo.**

Las variables clínicas y espectroscópicas siguieron una distribución normal según la prueba de Z de Kolmogorov-Smirnov en la muestra total (excepto GAF basal, GAF a los 2 años, cambio longitudinal de GAF y cambio porcentual de GAF) y en cada grupo diagnóstico (excepto GAF a los 2 años y cambio porcentual de GAF).

##### ***5.1.2.1. Variables sociodemográficas, clínicas, espectroscópicas del grupo pacientes en la evaluación basal.***

El grupo de pacientes está formado por 3 grupos según el diagnóstico establecido a los dos años: esquizofrenia 22 pacientes (39.28%), trastorno bipolar 18 pacientes (32.14%) y otras psicosis 16 pacientes (28.57%).

#### 5.1.2.1.1. Variables sociodemográficas

Las variables sociodemográficas del grupo de pacientes se recogen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Variables sociodemográficas del grupo de pacientes.

	Media	Rango	d.t.	I.C.
Edad	15.8	12-18	1.32	15.40-16.20
Género:	35 / 21			
hombres/mujeres				
Raza:	51/5			
Caucásica/otras				
Status Socioeconómico:	12/11/14/10/9			
1/2/3/4/5				
Años educación	8.61	4-13	1.81	8.12-9.09

Nota: Status económico según escala de Hollingshead-Redlich, d.t.: desviación típica. I.C.: Intervalo de Confianza

#### 5.1.2.1.2. Variables clínicas.

Las variables clínicas del grupo de pacientes se recogen en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Variables clínicas a la evaluación basal en el grupo de pacientes.

	MEDIA	RANGO	S.D.	IC 95%
Duración Enfermedad Evaluación (meses)	2.1	6-0.5	1.7	1.8-2.9
PAS infancia	3.03	0-10	3.18	2.11-3.97
Cociente Intelectual	79.89	41-134	17.96	75.50-86.53
PANSS total	91.95	50-146	21.53	86.09-97.62
PANSS positivos	17.79	7-32	7.63	15.82-19.86
PANSS negativos	20.71	7-38	8.98	18.41-23.18
PANSS generales	46.05	16-74	11.98	42.91-48.27
GAF	36.39	5-85	16.67	32.04-41.00
Semanas hospitalización	4.17	0-15.43	3.46	3.19-5.32
Equivalentes clorpromazina	282.55	3-960	177.782	237.79-333.88

Nota: PAS: Escala de Cannon-Spoor de evaluación de ajuste premórbido. K-SADS-PL: Entrevista Programa para trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar. Versión para situación actual y toda la vida y para adolescentes y padres. PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos. GAF Escala de evaluación global de funcionamiento.

#### 5.1.2.1.3. Variables espectroscópicas.

Todas las variables espectroscópicas en grupo de pacientes siguen una distribución normal.

Existen valores atípicos según centro de realización de la resonancia (ver Figuras siguientes) pero al no ser aberrantes se usaron todos los valores en los análisis estadísticos de esta tesis.

Los valores de las variables espectroscópicas basales en el grupo de pacientes según centro de realización de la resonancia magnética espectroscópica y



el análisis univariado (ANOVA) de los neurometabolitos basales según centro de realización de la resonancia se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Variables espectroscópicas basales en grupo de pacientes según centro de realización de la resonancia magnética espectroscópica.

	Madrid n=40 Media (d.t.)	Barcelona n=11 Media (d.t.)	Otros n=5 Media (d.t.)	F	P
NAA/Agua	8.80 (2.40)	8.43 (3.53)	10.94 (1.10)	2.03	0.141
Creatina/Agua	4.38 (1.25)	5.66 (2.57)	6.23 (1.04)	5.07	0.01 (a)
Colina/Agua	5.20 (1.90)	4.43 (1.88)	5.06 (1.00)	1.84	0.17

Nota: NAA: N-Acetyl-Aspartato. D.t. desviación típica, Otros: Vitoria, Santander y Pamplona.

Estadístico ANOVA

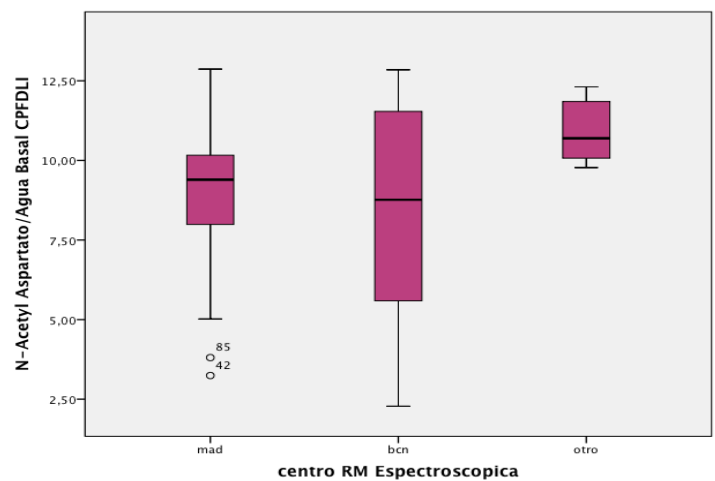
Post hoc. Corrección de Bonferroni

(a) Madrid<Otro p=0.053; Madrid<Barcelona p=0.059

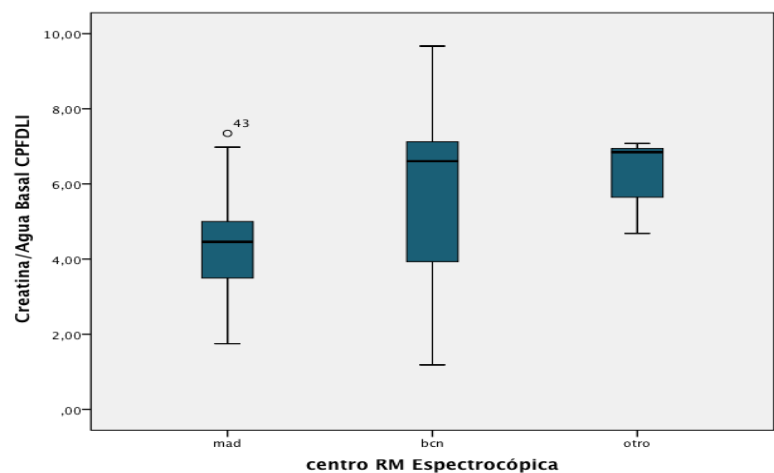
Aparece una diferencia estadísticamente significativa entre centro en la razón de Creatina/agua que no supera el análisis posthoc con test de Bonferroni.

En las Figuras 5, 6 y 7 aparecen las razones de neurometabolitos/agua (N-Acetyl-Aspartato, Creatina y Colina) en la evaluación basal según centro de realización de la resonancia magnética espectroscópica.

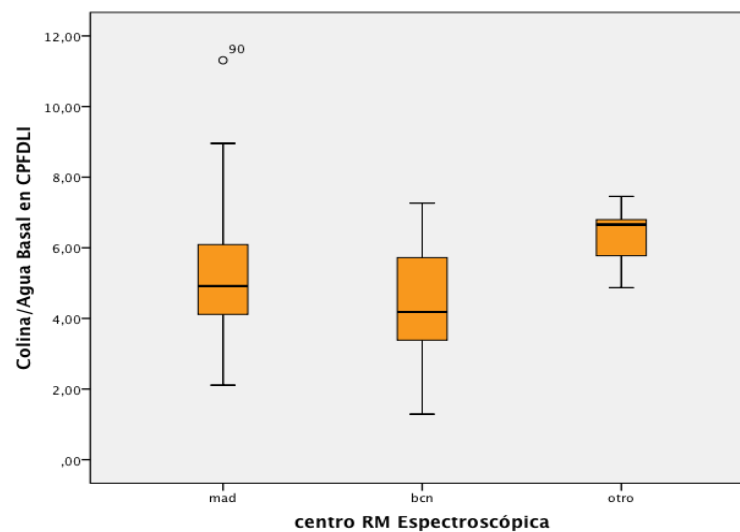
**Figura 5:** Razones de N-Acetyl-Aspartato/agua en la evaluación basal en los distintos centros de realización resonancia magnética espectroscópica en el grupo de pacientes.



**Figura 6:** Razones de Creatina/agua en la evaluación basal en los distintos centros de realización resonancia magnética espectroscópica en el grupo de pacientes.



**Figura 7:** Razones de Colina/agua en la evaluación basal en los distintos centros de realización resonancia magnética espectroscópica en el grupo de pacientes.



En la Tabla 6 se muestran los resultados de las variables espectroscópicas del grupo de pacientes en la evaluación basal.

**Tabla 6.** Variables espectroscópicas en CPFDLI en el grupo de pacientes en la evaluación basal.

	Media	Rango	Desviación Típica	Intervalo Confianza 95%
NAA/agua	8.75	2.28-12.87	2.59	8.02-9.40
Creatina/agua	4.74	1.18-9.67	1.80	4.28-5.24
Colina/agua	5.14	1.29-11.31	1.87	4.61-5.66

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo; NAA: N-Acetyl-Aspartato

### **5.1.2.2. Variables sociodemográficas y espectroscópicas del grupo control en la evaluación basal**

#### *5.1.2.2.1. Variables sociodemográficas*

La edad media del grupo control es de 15,34 (Rango: 13-17 años), desviación típica: 1,31 e Intervalo de Confianza al 95% 14,98-15,66. El género corresponde a 35 (66,0%) hombres y 18 (34,0%) mujeres. En cuanto a la raza, son caucasianos 48 (92,5%) e hispanos 4 (7,5%). La media de años de educación fue de 8,92 (rango: 6-12 años), desviación típica de 1,371 e intervalo de confianza al 95% de 8,55-9,28. El nivel socioeconómico medio según la escala de Hollingshead-Redlich fue 3,11 (rango:1-5) con desviación típica 1,34 e intervalo de confianza al 95% entre 2,75-3,49.

#### *5.1.2.2.2. Variables clínicas*

La media del cociente intelectual estimado en el grupo control fue de 105,38 (rango 76-137), la desviación típica fue 15,28 con intervalo confianza al 95% entre 100,76-109,97.

El PAS medio en el grupo control fue de 0,60 (rango 0-4), desviación típica de 1,275 e intervalo de confianza al 95% entre 0,23-1,02.

El GAF basal medio es de 91,94 con desviación típica 4,55 (Rango: 80-100) e intervalo de confianza al 95% entre 90,66-93,15.

#### *5.1.2.2.3. Variables espectroscópicas*

Todas las variables espectroscópicas del grupo control siguen una distribución normal.

En la Tabla 7 se muestran los valores descriptivos (media y desviación típica) de las variables espectroscópicas basales en el grupo de adolescentes sanos por centro de realización de la resonancia magnética espectroscópica y el análisis univariado (ANOVA) de las razón de neurometabolitos basales en este grupo según centro de realización de la resonancia.

En el grupo de adolescentes sanos -control- no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las razones de neurometabolitos basales /agua (N-Acetyl-Aspartato, Creatina y Colina) entre los diferentes centros de realización de la resonancia magnética espectroscópica.

**Tabla 7.** Análisis descriptivos de las variables espectroscópicas basales en el grupo de adolescentes sanos y comparación de las razones de neurometabolitos basales según centro de realización de la resonancia.

	Madrid n=38	Barcelona n= 12	Otros n= 3	F	P
	Media (d.t.)	Media (d.t.)	Media (d.t.)		
NAA/agua	8.81 (1.94)	7.68 (2.85)	10.13 (3.87)	1.28	0.288
Creatina/agua	4.93 (1.72)	4.94 (1.82)	5.62 (2.84)	0.421	0.65
Colina/agua	5.26 (1.86)	4.17 (2.10)	5.50 (2.96)	0.848	0.43

Nota: NAA: N- Acetyl-Aspartato, d.t. desviación típica. Estadístico: ANOVA

En la Tabla 8 se observan los resultados de las variables espectroscópicas del grupo control en la evaluación basal.

**Tabla 8.** Análisis descriptivo de las variables espectroscópicas del grupo control en la evaluación basal

	Media	Rango	Desviacion típica	Intervalo confianza 95%
NAA/agua	8.21	2.06-13.13	2.63	7.50-8.91
Creatina/agua	4.84	1.12-9.45	1.85	4.29-5.31
Colina/agua	4.93	1.34-8.94	2.08	4.29-5.54

Nota: NAA: N-Acetyl-Aspartato.

## **5.2. Evaluación basal. Comparación entre grupos**

Con los resultados de este apartado nos disponemos a contrastar la primera hipótesis primaria.

“Los adolescentes con primer episodio psicótico mostrarán diferencias en los niveles de neurometabolitos (N-Acetyl-Aspartato, Colina y Creatina) en lóbulo prefrontal dorsolateral izquierdo respecto a los adolescentes sanos en la evaluación basal, indicando alteración de la función (o daño) cerebral en el momento de aparición del trastorno psicótico”

Y la tercera hipótesis primaria:

“Las diferencias de neurometabolitos en lóbulo prefrontal dorsolateral izquierdo de un primer episodio psicótico en la evaluación basal serán mayores en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar respecto a adolescentes sanos que en otras psicosis respecto a adolescentes sanos”.

### **5.2.1. Comparación entre grupos de pacientes**

El grupo de pacientes consta de 3 grupos según el diagnóstico establecido a los dos años: Esquizofrenia: 22 pacientes, Trastorno Bipolar: 18 pacientes y Otras Psicosis: 16 pacientes.

#### **5.2.1.1. Variables sociodemográficas**

En la Tabla 9 se describen las variables sociodemográficas en los grupos de pacientes. No se observaron diferencias entre grupos diagnósticos en edad, género, años de educación, status socio-económico y raza.

**Tabla 9.** Variables sociodemográficas en los grupos de pacientes.

	ESQUIZOFRENIA n=22		BIPOLAR n=18		OTRAS PSICOSIS n=16		ANOVA /prueba $\chi^2$	
	Media	d.t.	Media	d.t.	Media	d.t.	F	p
Edad	15.6	1.8	16.3	0.8	15.4	1.5	1.924	0.156
Género (V/M)	15/7		16/2		8/8		$\chi^2= 1.50$	0.47
Años educación	8.1	2.0	8.8	1.4	9.1	1.2	1.33	0.271
Status socioeconómico (1,2,3,4,5)	6/2/5/5/4		0/3/4/6/3		0/3/5/3/2		$\chi^2= 0.23$	0.78
Raza (caucásica/otra)	19/3		18/0		14/2		$\chi^2=3.82$	0.430

Nota: Status económico según escala de Hollingshead-Redlich. d.t. desviación típica  
 Estadístico: ANOVA , prueba  $\chi^2$

#### **5.2.1.2. Variables clínicas**

Como mostramos en la Tabla 10 no se observaron diferencias entre grupos diagnósticos en duración del episodio psicótico, estimación de cociente intelectual, PAS social, semanas de hospitalización, PANSS total, PANSS síntomas negativos, positivos y generales, ni en GAF.

**Tabla 10.** Comparación de variables clínicas entre grupos diagnósticos en la evaluación basal.

	ESQUIZOFRENIA		BIPOLAR		OTRAS PSICOSIS		ANOVA	
	n=22 Media	d.t.	n=18 Media	d.t.	n=16 Media	d.t.	F	p
Duración enfermedad (meses)	2.27	2.4	1.41	1.1	2.3	0.7	1.67	0.37
Cociente Intelectual Estimado	82.8	20.7	73.4	16.3	83.4	14.5	1.80	0.17
PAS infancia	3.1	3.9	1.3	2.1	1.8	1.7	1.54	0.22
Duración tratamiento (días)	11.5	10.2	11.9	17.5	6.8	5.8	0.43	0.74
Equivalentes Clorpromazina	300	20	282.4	158.2	258.7	174.4	0.242	0.78
Semanas Hospitalización	4.7	4.5	3.3	1.8	4.2	3.0	0.51	0.60
PANSS total	95	15	90.8	26.9	88.7	22.3	0.45	0.64
PANSS positivos	18	6.8	18.8	9.1	15.5	6.8	1	0.37
PANSS negativos	22	8.3	18.6	10.7	20.4	7.7	1	0.37
PANSS generales	46.7	9.5	46.17	14.2	44.94	12.9	0.10	0.89
GAF	37	15	34.9	19.1	36.2	16.5	0.14	0.87

Nota: PAS: Escala de Cannon-Spoor de evaluación de ajuste premórbido. PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos. GAF: Escala de valoración de funcionamiento d.t. desviación típica.

Estadístico:ANOVA de un factor

### 5.2.1.3. Variables espectroscópicas

Dado que la exploración espectroscópica se ha realizado en 5 centros distintos y el tamaño muestral de los diferentes centros es muy diferente, consideramos necesario explorar si hay diferencias entre centros en la medición de neurometabolitos, para ello calculamos una ANOVA de un factor (centro de realización de espectroscopías: Madrid (n=76), Barcelona (n=24), otros –agrupa 3 centros- (n=9)). Hallamos que hay diferencias estadísticamente significativas en NAA/agua basal  $F= 4.55$ ,  $p=0.013$  (Corrección de Bonferroni Centro Madrid vs. Otro  $p=0.014$  y Centro Barcelona vs. Otro  $p=0.016$ ) y en Creatina/Agua basal  $F=4.57$ ,  $p= 0.013$  (Test de Bonferroni Centro Barcelona vs. Otro  $p=0,002$ ).



Según este resultado, la variable “centro de resonancia” la incluimos más adelante en el análisis longitudinal de diferencias de neurometabolitos entre grupos diagnósticos (ANCOVA) como covariable de interés.

Al no existir ningún valor aberrante, incluimos todos los valores de neurometabolitos basales de todos los pacientes y controles que incluyeron todos los centros.

En la Tabla 11 observamos los valores de las variables espectroscópicas en CPFDLI entre los grupos diagnósticos de psicosis en la evaluación basal.

**Tabla 11.** Comparación de razón de neurometabolitos en CPFDLI en la evaluación basal según grupos diagnósticos de pacientes

	ESQUIZOFRENIA		BIPOLAR		OTRAS PSICOSIS		ANOVA	
	n=22 Media	d.t.	n=18 Media	d.t.	n=16 Media	d.t.	F	p
NAA/ agua	9.15	2.01	8.57	2.88	8.42	3.03	0.43	0.65
Creatina/ agua	4.80	1.92	4.77	3.35	4.62	3.08	0.05	0.94
Colina/ agua	5.57	2.92	4.87	2.99	4.86	2.73	0.80	0.45

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, NAA: N-Acetyl-Aspartato, d.t. desviación típica  
Estadístico: ANOVA

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos en ninguna razón de neurometabolito/agua en la evaluación basal.

## 5.2.2. Comparación entre grupos de pacientes y grupo control

### 5.2.2.1. Variables sociodemográficas

En la Tabla 12 se muestran las variables sociodemográficas y clínicas por grupos diagnósticos y grupo control. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el cociente intelectual estimado, siendo mayor en grupo control respecto a todos los grupos de psicosis. La puntuación del PAS en la infancia,

mostró valores superiores (más alteración) con significación estadística en el grupo de pacientes con esquizofrenia respecto a grupo control.

**Tabla 12.** Comparación de variables sociodemográficas y clínicas por grupos diagnósticos y grupo control.

	ESQUIZOFRENIA	BIPOLAR	OTRAS PSICOSIS	CONTROL	ANOVA /prueba $\chi^2$	
	n=22 Media (dt)	n=18 Media (dt)	n=16 Media (dt)	n=48 Media (dt)	F	p
Edad	15.6 (1.8)	16.3 (0.8)	15.4 (1.5)	15,3 (1.3)	2.43	0.70
Grupo de edad <14/15-16/>=17	5/7/10	0/8/10	4/7/5	12/27/9	$\chi^2=13.2$	<b>0.03</b>
Género (V/M)	15/7	16/2	8/8	30/18	$\chi^2=7$	0.72
Años Educación	8.1 (2.0)	8.8 (1.4)	9.1 (1.2)	8.9 (1.1)	1.48	0.22
Status socioeconómico (1,2,3,4,5)	6/2/5/5/4	0/3/4/6/3	0/3/5/3/2	4/15/14/2/13	0.31	0.81
Raza (caucásica/otra)	19/3	18/0	14/2	44/4	$\chi^2=2.91$	0.40
Lateralidad Dcha/Izqda/mixta	21/1/0	16/2/0	14/2/0	42/5/1	$\chi^2=5.4$	0.75
C.I. Est	82.8 (20.7)	73.4 (16.3)	83.4 (14.5)	105.4 (1.3)	<b>16.16</b>	<b>0.001</b> (a)
PAS social infancia	3.1 (3.9)	1.3 (2.1)	1.8 (1.7)	0.6 (1.3)	<b>8.27</b>	<b>0.001</b> (b)

Nota: C.I.est: Cociente Intelectual estimado, PAS: Premorbid Adjustment Scale Estadístico:ANOVA

(a) Post hoc Corrección de Bonferroni: Control vs Esquizofrenia (p=0.001), Control vs. Bipolar (p=0.001), Control vs. Otras Psicosis (p=0.001)

(b) Post hoc Corrección de Bonferroni: Control vs. Esquizofrenia (p= 0.001)

#### 5.2.2.2. Variables clínicas

Presentamos a continuación (Tabla 13) los resultados de comparación entre GAF en la evaluación basal entre grupos diagnósticos y grupo control Se objetivan

diferencias estadísticamente significativas entre grupo control y grupos diagnósticos de psicosis.

**Tabla 13.** Resultados de comparación entre GAF en la evaluación basal entre grupos diagnósticos y grupo control.

	ESQUIZOFRENIA n=22		BIPOLAR n=18		OTRAS PSICOSIS n=16		CONTROL n=48		F	p
	Media	d.t.	Media	d.t.	Media	d.t.	Media	d.t.		
GAF basal	37	15	34.9	19.1	36.2	16.5	91,94	4,55	91,94	0.001

Nota: GAF Escala de evaluación global de funcionamiento

Estadístico: ANOVA

Post hoc: Corrección de Bonferroni: Control> esquizofrenia, trastorno bipolar, otras psicosis p=0.001

### 5.2.2.3. Variables espectroscópicas

Como se observa en la Tabla 14 no hallamos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las razones de neurometabolitos/agua (N-Acetyl-Aspartato, Creatina, Colina) en CPFDLI medidos en la evaluación basal entre el grupo de adolescentes con primeros episodios psicóticos y el grupo de adolescentes sanos.

**Tabla 14.** Comparación de la razón de neurometabolitos /agua en CPFDLI en pacientes y controles en evaluación basal.

	PACIENTES n=56		CONTROLES n=48		t Student	
	Media	d.t.	Media	d.t.	t	p
NAA/agua	8.76	2.59	8.21	2.64	1.08	0.28
Creatina/agua	4.74	1.81	4.84	1.86	0.28	0.77
Colina/agua	5.14	1.87	4.93	2.08	0.50	0.61

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo Izquierdo,  
d.t.:desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato,  
Estadístico: t de Student

En la Tabla 15 se muestran la comparación de la razón de neurometabolitos con agua en CPFDLI en los grupos diagnósticos y grupo control en la evaluación basal

**Tabla 15:** Comparación de razón de neurometabolitos en CPFDLI en grupos de pacientes y controles en evaluación basal.

	ESQUIZOFRENIA		BIPOLAR		OTRAS PSICOSIS		GRUPO CONTROL		ANOVA	
	n=22		n=18		n=16		n= 48		F	p
	Media	d.t.	Media	d.t.	Media	d.t.	Media	d.t.		
NAA/ Agua	9.15	2.01	8.57	2.88	8.42	3.03	8.21	2.64	0.674	0.57
Creatina/ Agua	4.80	1.92	4.77	3.35	4.62	3.08	4.84	1.86	0.06	0.98
Colina/ Agua	5.57	2.92	4.87	2.99	4.86	2.73	4.93	2.08	0.569	0.63

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo Izquierdo, d.t.:desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato.  
Estadístico:ANOVA

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la razón de neurometabolitos/agua medidos en CPFDLI de adolescentes con primer episodio psicótico de aparición reciente entre los grupos diagnósticos (esquizofrenia, trastorno bipolar u otras psicosis) y el grupo control sano de adolescentes.

### **5.3. Evaluación a dos años. Análisis descriptivo**

Con los resultados que exponemos a continuación es posible contrastar la segunda hipótesis primaria.

“Los adolescentes con primer episodio psicótico mostrarán diferencias de los niveles de neurometabolitos (N-Acetyl-Aspartato, Colina y Creatina) en lóbulo prefrontal dorsolateral izquierdo respecto a los adolescentes sanos en los dos primeros años después del primer episodio psicótico indicando alteración progresiva de la función (o daño) cerebral.”

#### **5.3.1. Variables socio-demográficas, clínicas, espectroscópicas en el grupo de pacientes a la evaluación a los dos años del grupo .**

##### ***5.3.1.1. Variables clínicas***

En la Tabla 16 se muestran los resultados de las escalas y otras variables clínicas a los dos años.

**Tabla 16:** Variables clínicas del grupo de pacientes a los dos años.

	MEDIA	RANGO	Desviación típica	INTERVALO CONFIANZA 95%
PANSS total	54.85	30-101	16.68	50.55-59.09
PANSS síntomas positivos	12.04	7-27	4.83	10.73-13.29
PANSS síntomas negativos	15.49	7-36	6.62	13.76-17.31
PANSS síntomas generales	27.33	16-47	7.77	25.22-29.29
GAF	70.58	15-95	18.68	65.44-75.42
Equivalentes clorpromazina	163.92	0-800	195.71	115.87-217.78

Nota: PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos. GAF: Escala de evaluación global de funcionamiento.d.t. desviación típica

### 5.3.1.2. Variables espectroscópicas

Los resultados de la resonancia magnética espectroscópica en el grupo de pacientes en la evaluación a los dos años se muestran en la Tabla 17.

**Tabla 17.** Razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo de pacientes a los 2 años tras inicio de primer episodio psicótico.

	MEDIA	RANGO	Desviación típica	INTERVALO CONFIANZA 95%
NAA/agua	9.41	3.06-14.11	2.75	8.50-9.22
Creatina/agua	4.98	2.09-9.57	1.91	4.59-5.61
Colina/agua	5.26	2.24-9.04	2.17	4.89-5.94

Nota: CPFDLI: Córtez PreFrontal Dorsolateral Izquierdo, NAA: N-Acetyl-Aspartato

### **5.3.2. Variables socio-demográficas, clínicas, espectroscópicas del grupo control.**

#### **5.3.2.1. Variables clínicas**

Se realizan dos evaluaciones clínicas en el grupo control a los dos años: la entrevista K-SDAS para descartar trastorno mental actual o en los dos últimos dos años y la escala GAF.

El valor medio de GAF a los dos años fue de 91,85 con desviación típica 5,86 , rango 70-100 e intervalo de confianza al 95% entre 90,23 y 93,38 .

#### **5.3.2.2. Variables espectroscópicas**

Se muestran los datos descriptivos de la resonancia magnética espectroscópica a los dos años en el grupo de adolescentes sanos.

**Tabla 18:** Razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control a los 2 años tras inicio de primer episodio psicótico.

	MEDIA	RANGO	Desviación Típica	INTERVALO CONFIANZA 95%
NAA/agua	10.43	4.69-16.51	2.87	9.50-10.92
Creatina/agua	5.18	2.18-9.50	1.99	4.89-5.96
Colina/agua	5.71	2.82-10.87	2.33	4.39-6.74

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, NAA: N-Acetyl-Aspartato.

### **5.4. Evaluación a los 2 años. Comparación entre grupos.**

#### **5.4.1. Comparación entre grupos de pacientes**

##### **5.4.1.1. Variables clínicas**

En la Tabla 19 mostramos la comparación de las variables clínicas entre los grupos diagnósticos mediante el análisis de la varianza (ANOVA) y Kruskal-Wallis en variable GAF (no distribución normal).

**Tabla 19.** Comparación de las variables clínicas entre los grupos diagnósticos.

	ESQUIZOFRENIA		BIPOLAR		OTRAS PSICOSIS		ANOVA	
	n=22		n=18		n=16			
	Media	d.t.	Media	d.t.	Media	d.t.	F	p
Media Equivalentes Clorpromazina	175.8	187.8	151.7	228.3	159.8	183.0	0.94	0.42
PANSS Total	65.3	16.1	50.2	15.3	46.4	11.8	8.84	<b>0.001</b> (a)
PANSS Positivos	13.5	5.3	17.2	5.0	10.0	3.4	2.49	0.09
PANSS Negativos	20.3	6.0	12.1	6.1	13.0	3.7	13.37	<b>0.001</b> (b)
PANSS Generales	31.48	7.47	25.94	7.21	23.4	6.46	6.31	<b>0.004</b> (c)
GAF	62.8	18.2	75.2	20.6	76.5	13.3	6.31	<b>0.004</b> (d)

Nota: PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos. GAF: Escala de valoración de funcionamiento.

Estadístico: ANOVA

*Análisis Post hoc*

(a) Corrección de Bonferroni, Esquizofrenia > Bipolar ( $p=0.007$ ) y Esquizofrenia > Otras Psicosis ( $p=0.001$ )

(b) Corrección de Bonferroni, Esquizofrenia vs Otras Psicosis ( $p=0.001$ ) y Esquizofrenia vs. Bipolar ( $p=0.001$ )

(c) Corrección de Bonferroni, Esquizofrenia vs. Otras Psicosis ( $p=0.04$ )

(d) Kruskal-Wallis Esquiz < Bipolar, Control

La media de equivalentes de clorpromazina en la evaluación a los dos años en los tres grupos diagnósticos no mostró diferencia estadísticamente significativa.

La puntuación de la PANSS total al seguimiento (dos años) fue superior y estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con esquizofrenia respecto al grupo de pacientes con trastorno bipolar y el grupo de otras psicosis. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con trastorno bipolar y el grupo de otras psicosis.

Del mismo modo, la puntuación de la subescala de síntomas negativos de la PANSS fue superior y estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con esquizofrenia respecto al grupo de los pacientes con trastorno bipolar y al grupo de pacientes con otras psicosis. No se encontraron diferencias estadísticamente



significativas en esta subescala entre el grupo de trastorno bipolar y el de otras psicosis.

En la subescala síntomas generales de la PANSS se hallaron mayores puntuaciones en el grupo de pacientes con esquizofrenia y con diferencias estadísticamente significativas entre este grupo de y el grupo de otras psicosis.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la subescala de síntomas positivos de la PANSS entre los tres grupos diagnósticos al seguimiento de dos años.

En el análisis de las puntuaciones de la escala GAF se halló menores puntuaciones de la escala en el grupo de pacientes con esquizofrenia y con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de esquizofrenia y los grupos trastorno bipolar y otras psicosis.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre trastorno bipolar y otras psicosis en las puntuaciones de la escala GAF.

#### **5.4.1.2. Variables espectroscópicas**

En primer lugar, se muestra el tiempo (en meses) transcurrido entre la realización de la resonancia espectroscópica basal y al seguimiento en el grupo de adolescentes con psicosis y en el de adolescentes sanos.

Cuando se comparó el grupo de pacientes y el de adolescentes sanos, se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el tiempo transcurrido entre ambas resonancias (Tabla 20).

**Tabla 20.** Análisis del tiempo entre resonancias (inicial y a los dos años) en el grupo de pacientes vs. grupo control.

	<b>Pacientes</b>		<b>Controles</b>		<b>t de Student</b>	
	Media	d.t.	Media	d.t.	t	p
	Rango		Rango			
Tiempo entre Resonancias (meses)	24.77	2.01	25.40	2.14	1.41	0.25
	18-30		23-35			

Estadístico: t de Student

En el análisis de la varianza (ANOVA) comparando la variable “tiempo entre resonancias” entre grupos diagnósticos y grupo control tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $F=1.61$   $p=0.32$ ). Respecto al tiempo entre resonancias según centro de realización se observa más tiempo transcurrido en el centro Barcelona respecto a los centros Madrid y Otros. Esta diferencia es estadísticamente significativa (ANOVA  $F=11.91$   $p=0.001$ ). Esta variable la incluiremos como co-variable en modelo de ANCOVA.

A continuación (Tabla 21) se presentan los resultados obtenidos de la resonancia magnética espectroscópica a los dos años comparando los grupos diagnósticos.

**Tabla 21.** Comparación de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI a los dos años por grupos diagnósticos.

	ESQUIZOFRENIA		BIPOLAR		OTRAS PSICOSIS		ANOVA	
	n=22 Media	d.t.	n=18 Media	d.t.	n=16 Media	d.t.	F	p
NAA/ agua	9.22	2.41	9.06	2.65	10.05	3.29	0.43	0.65
Creatina/ agua	4.59	1.38	5.31	2.45	5.11	1.85	0.052	0.94
Colina/ agua	5.90	2.60	4.92	1.43	4.75	2.02	0.807	0.45

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, NAA: N-Acetyl-Aspartato.  
Estadístico: ANOVA

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna razón de neurometabolito/agua en el CPFDLI entre los grupos diagnósticos a los 2 años de evolución.

#### **5.4.2. Comparación entre grupos de pacientes y grupo control en la evaluación a dos años**

##### **5.4.2.1. Variables clínicas**

Los resultados de la comparación entre GAF en la evaluación a dos años entre grupos diagnósticos y grupo control analizados mediante ANOVA fueron los siguientes: hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos de

pacientes y grupo control ( $F:23,87$   $p=0,001$ ). En el ajuste con el test de Bonferroni el grupo control tiene mayor puntuación en la escala GAF que los grupos con esquizofrenia, trastorno bipolar y otras psicosis ( $p=0,001$ ); además el grupo de esquizofrenia muestra menor puntuación que los grupos con trastorno bipolar y con otras psicosis ( $p=0.031$ ).

#### 5.4.2.2. Variables espectroscópicas

En la Tabla 22 mostramos los resultados obtenidos en la resonancia magnética espectroscópica a los dos años comparando el grupo de pacientes y grupo control con el estadístico t de Student.

**Tabla 22.** Comparación de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI a los 2 años entre grupo de pacientes y control.

	PACIENTES		CONTROLES		t Student	
	n=56 Media	d.t.	n=48 Media	d.t.	T	p
NAA/agua	9.41	2.75	10.43	2.87	<b>1.91</b>	<b>0.058</b>
Creatina/agua	4.98	1.91	5.18	1.99	0.61	0.61
Colina/agua	5.26	2.17	5.71	2.33	0.93	0.35

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, NAA: N-Acetyl-Aspartato. Estadístico:t de Student

A los dos años del inicio del trastorno psicótico los adolescentes con psicosis presentaron menor valor de la razón de NAA/agua, Creatina/agua y Colina/agua en CPFDLI que los controles. Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguna de las medidas analizadas.

Cabe destacar que a los dos años se obtuvo una tendencia a la diferencia en la razón de NAA/agua en el CPFDLI ( $p=0.058$ ) entre adolescentes con psicosis y controles.

#### **5.4.2.3. Comparación de variables espectroscópicas de los grupos de pacientes y grupo control en la evaluación a dos años.**

Los resultados obtenidos en la evaluación a dos años de las razones de metabolitos Colina, Creatina y NAA con agua en CPFDLI en los grupos de pacientes y grupo control se observan en la Tabla 23.

No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los controles y adolescentes de los grupos con primer episodio psicótico en los niveles de neurometabolitos en CPFDLI a los dos años tras la aparición del trastorno psicótico.

Analizados los grupos de pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar de forma independiente frente a grupo control, se halló que la razón NAA/agua en CPFDLI a los dos años no mostró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con esquizofrenia y adolescentes del grupo control ( $t=1.41$   $p=0.08$ ) ni entre pacientes con trastorno bipolar y adolescentes del grupo control ( $t=1.17$   $p=0.08$ ).

**Tabla 23.** Comparación de variables espectroscópicas en CPFDLI por grupos diagnósticos y controles al seguimiento a dos años

	ESQUIZOFRENIA		BIPOLAR		OTRAS PSICOSIS		CONTROL		ANOVA	
	Media	d.t.	Media	d.t.	Media	d.t.	Media	d.t.	F	p
	n=22		n=18		n=16		n= 48			
NAA/agua	9.22	2.41	9.06	2.65	10.05	3.29	10.43	2.87	1.62	0.19
Creatina/agua	4.59	1.38	5.31	2.45	5.11	1.85	5.18	1.99	0.53	0.66
Colina/agua	5.90	2.60	4.92	1.43	4.75	2.02	5.71	2.33	1.17	0.32

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato, d.t.: desviación típica.

Estadístico: ANOVA

## **5.5. Análisis longitudinal**

Con estos resultados nos disponemos a contrastar la cuarta hipótesis de esta tesis.

“Los cambios de la concentración de los neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo a los dos años serán diferentes en pacientes con diagnóstico de psicosis respecto a adolescentes sanos”.

### **5.5.1. Análisis longitudinal de variables clínicas por grupos diagnósticos.**

En la Tabla 24 se exponen los resultados de las variables cambio porcentual de las subescalas de la PANSS y escala GAF en los grupos diagnósticos y la comparación con ANOVA para las variables con distribución normal y con test de Kruskal-Wallis para las que no siguen distribución normal.

Los síntomas positivos, generales y la puntuación total de la PANSS se reducen en todos los grupos diagnósticos. El cambio porcentual de estas subescalas y de la escala total de PANSS no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de psicosis.

Los síntomas negativos se incrementan porcentualmente en el grupo de pacientes con esquizofrenia y se reducen en los grupos de trastorno bipolar y otras psicosis y la diferencia entre los grupos es estadísticamente significativa.

La puntuación total de la GAF se incrementa porcentualmente en todos los grupos y no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

**Tabla 24.** Cambio porcentual de variables clínicas en los grupos diagnósticos

	Esquizofrenia n=21 Media (d.t.)	Bipolar n=18 Media (d.t.)	Otras Psicosis n=16 Media (d.t.)	Test estadístico ANOVA/Kruskall- Wallis F                      p	
Cambio* Porcentual S.Positivos PANSS	-22.78 (35.32)	-15.16 (79.05)	-27.17 (28.59)	$\chi^2$ 0.58*	0.747
Cambio Porcentual S. Negativos PANSS	6.77 (67.99)	-22.65 (40.97)	-26.48 (37.40)	<b>6.74*</b>	<b>0.03</b>
Cambio Porcentual S.Generales PANSS	-27,04 (23.33)	-35,64 (28,80)	-43,70 (21.73)	5.77	0.06
Cambio Porcentual PANSS Total	-27.78 (24.51)	-35.23 (34.61)	-45.07 (17.65)	5.43	0.06
Cambio* Porcentual C-GAS	88.19 (94.62)	187.16 (224.81)	161.28 (124.6)	$\chi^2$ 5.086 *	0.07

Nota: PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos. GAF: Escala de evaluación global de funcionamiento

Estadístico:ANOVA.\*Cambio Porcentual de Síntomas Positivos y de GAF no siguen una distribución normal según z de Kolmogorov-Smirnoff y se comparan por Test de Kruskal-Wallis.

La comparación del cambio porcentual de GAF entre grupos diagnósticos y grupo control (media:-0,52 y d.t. 6,26) resulta estadísticamente significativa (Kruskall-Wallis:  $\chi^2=69,32$  p=0,001).

### 5.5.2. Análisis longitudinal de las variables espectroscópicas del grupo de pacientes vs. grupo control.

El análisis longitudinal puede realizarse por dos métodos distintos y no excluyentes: (1) calculando el cambio longitudinal en valores absolutos y (2) mediante el cálculo del porcentaje del cambio longitudinal.

El **cambio longitudinal** se calcula como la diferencia entre la media de la razón neurometabolito/agua al seguimiento y basal expresado en valores absolutos:

$$\text{Cambio Longitudinal de la razón de neurometabolito/agua} = \text{media neurometabolito /agua al seguimiento} - \text{media neurometabolito/agua basal}$$

El **cambio porcentual** se calcula como la diferencia entre el valor de razón de neurometabolito/agua al seguimiento y basal dividido por la razón de neurometabolito/agua basal y multiplicado por 100.

$$\text{Cambio Porcentual de la razón de neurometabolito/agua} = \frac{\text{media neurometabolito/agua seguimiento} - \text{media neurometabolito/agua basal} \times 100}{\text{media neurometabolito/agua basal}}$$

En primer lugar se analiza la evolución en dos años de la razón de neurometabolitos/agua en el grupo de pacientes y controles. En la Tabla 25 se expresan los resultados obtenidos al comparar las razones medias de neurometabolitos/agua en la evaluación basal y a los dos años en los grupos de pacientes y controles. La comparación de dichas razones fue analizada con el test de Wilcoxon para muestras pareadas.

En el grupo de pacientes no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las razones de neurometabolitos/agua en la evaluación basal comparado con la evaluación a dos años (ver Tabla 25). Es decir, los valores de todos los neurometabolitos permanecieron estables a los dos años del primer episodio psicótico en esta muestra de pacientes adolescentes.



En el grupo de adolescentes sanos se hallaron incrementos de las razones de todos los neurometabolitos/agua en CPFDLI a los 2 años respecto a la medición basal, además, las diferencias de las razones de NAA/agua y Colina/agua entre medición basal y a los dos años fueron estadísticamente significativas. Dicho de otra forma, el NAA y la colina incrementaron su concentración en dos años en CPFDLI de adolescentes sanos de esta muestra.

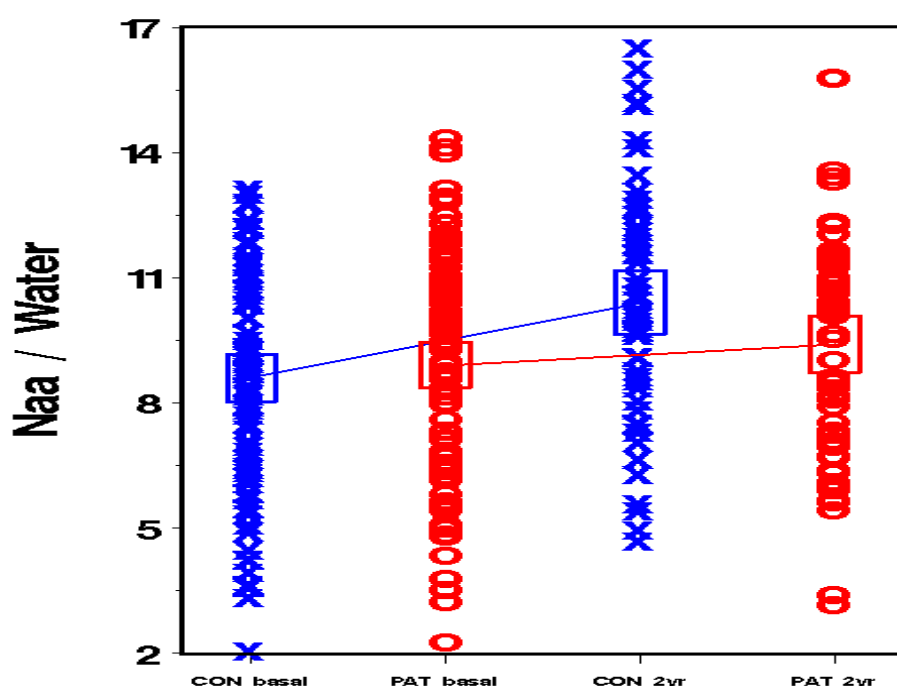
**Tabla 25:** Análisis longitudinal de las razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en pacientes y controles.

	Pacientes basal	Pacientes 2 años	Cambio Longitudinal Pacientes	Controles basal	Controles 2 años	Cambio Longitudinal Controles
	Media (d.t.)	Media (d.t.)	(t Wilcoxon)	Media (d.t.)	Media (d.t.)	(t Wilcoxon)
NAA/agua	8.76 (2.59)	9.41 (2.75)	0.65 <i>p</i> =0.25	8.21 (2.64)	10.43 (2.87)	<b>2.22</b> <b><i>p</i>=0.001</b>
Creatina/agua	4.74 (1.81)	4.98 (1.91)	0.24 <i>p</i> = 0.59	4.84 (1.86)	5.18 (1.99)	0.34 <i>p</i> =0.07
Colina/agua	5.14 (1.87)	5.26 (2.17)	0.12 <i>p</i> =0.24	4.9 (2.08)	5.71 (2.33)	<b>0.78</b> <b><i>p</i>=0.01</b>

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal dorsolateral Izquierdo, ,NAA:N-Acetyl-Aspartato. d.t. desviación típica.  
Estadístico: t de Wilcoxon

En la Figura 8 se observa como aunque la razón de NAA/agua se incrementa tanto en el grupo control como en el grupo pacientes a los dos años, al comparar el valor de la razón de NAA/agua entre la evaluación basal y a los dos años (cambio longitudinal) en cada grupo, resultó estadísticamente significativo solamente en el grupo control ( $p=0.001$ )

**Figura 8.** Razón de NAA/agua entre la evaluación a los dos años y basal en cada grupo de pacientes y controles.



Nota. Naa/Water: N-Acetyl-Aspartato/agua. Elementos azules: controles, Elementos rojos: pacientes.

### 5.5.3. Análisis del cambio longitudinal de variables espectroscópicas en dos años.

#### 5.5.3.1. Análisis del cambio longitudinal de variables espectroscópicas a los 2 años en grupo de pacientes y grupo control.

Dado que la exploración espectroscópica se ha realizado en 5 centros distintos y el tamaño muestral es distinto entre centros, se consideró pertinente explorar las posibles diferencias entre centros en la medición de neurometabolitos,

para ello calculamos un Análisis Univariado (ANOVA), siendo el factor la variable "centro de realización de espectroscopías". Las frecuencias de dicha variable son las siguientes: centro Madrid (n=76), centro Barcelona (n=24), otros Centros –agrupa 3 centros- (n=9). La variable dependiente fue "Cambio longitudinal de razón de neurometabolito/agua".

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para la variable cambio longitudinal de razón de neurometabolito/agua entre los tres centros.

Además de comparar las medias de la razón de metabolitos/agua entre la evaluación basal y a los dos años como hemos mostrado en el anterior apartado, se calculó:

- "el cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos/agua"
- "el cambio porcentual de la razón de neurometabolitos/agua"

Ambas variables se compararon entre pacientes y controles con el test estadístico correspondiente según la distribución de la variable.

La variable "cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos" sigue una distribución normal por lo que se usan los estadísticos paramétricos (t Student y ANOVA) , sin embargo la variable "cambio porcentual de la razón de neurometabolitos/agua" en el grupo de pacientes no sigue una distribución normal por lo que se realizó el análisis con pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney y K de Kruskall-Wallis)

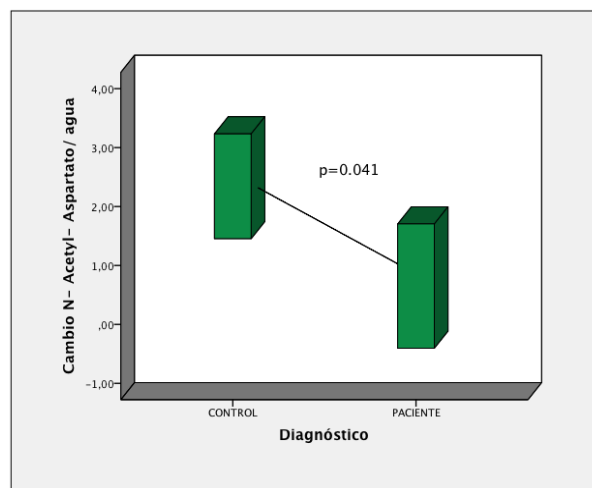
Se observó que el cambio longitudinal y el cambio porcentual que se produce en la razón de NAA/agua en CPFDLI en el grupo control es mayor que el que se produce en el grupo de pacientes y esta diferencia es estadísticamente significativa (cambio longitudinal:  $t=2,06$   $p=0.041$  y cambio porcentual:  $z=2,13$   $p=0,032$  ).

Sin embargo, aunque el cambio longitudinal y porcentual que se produce en la razón de Creatina/agua y Colina/agua es mayor en el grupo control que en el de pacientes esta diferencia no es estadísticamente significativa.

En las Figuras 9 y 10 mostramos el cambio longitudinal de la razón NAA/agua en el grupo de pacientes y controles

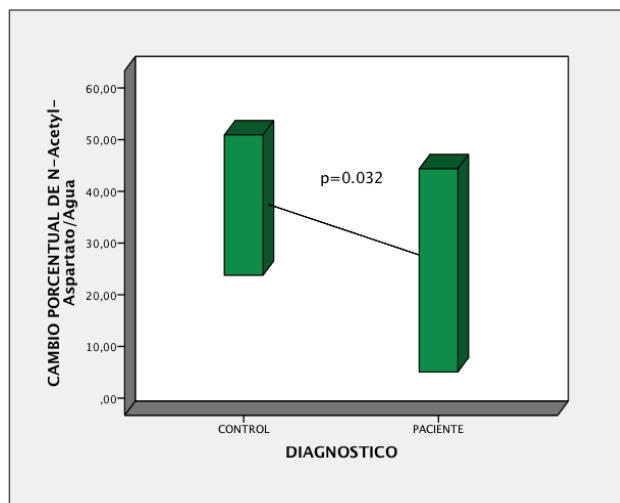
En la Tabla 26 se observa el análisis del cambio longitudinal de todas las razones de neurometabolitos/agua en los 2 años entre pacientes y controles.

**Figura 9:** Cambio longitudinal de N- Acetyl-Aspartato/agua en pacientes vs. controles.



Estadístico: t de Student

**Figura 10:** Cambio porcentual de N-Acetyl-Aspartato/agua en pacientes vs. controles.



Estadístico: U Mann-Whitney

**Tabla 26.** Análisis Longitudinal del cambio de la razón de neurometabolito/agua en CPFDLI entre pacientes y controles.

	Paciente	Paciente	Paciente	Paciente	Control	Control	Control	Control	Control	t	U
	Basal	2 años	Cambio* Longitudinal	Cambio+ Porcentual	Basal	2 años	Cambio* Longitudinal	Cambio+ Porcentual	Student		
	Media (d.t.)	Media (d.t.)	T Wilcoxon	Media (d.t.)	Media (d.t.)	Media (d.t.)	T Wilcoxon	Media (d.t.)	Cambio	Longitudinal	Mann-Whitney Cambio Porcentual
NAA/ agua	8.76 (2.59)	9.41 (2.75)	0.65 p=0.25	24,71 (73,36)	8.21 (2.64)	10.43 (2.87)	2.22 p=0.0001	37,35 (46,70)	<b>t= 2.06</b> <b>p=0.041</b>	<b>z=-2,13</b> <b>P=0.032</b>	
Creatina /agua	4.74 (1.81)	4.98 (1.91)	0.24 p= 0.59	21,10 (84,98)	4.84 (1.86)	5.18 (1.99)	0.34 p=0.07	24,32 (68,37)	t= -0.94 p=0.34	z= -0.42 p=0.669	
Colina/ agua	5.14 (1.87)	5.26 (2.17)	0.12 p=0.24	27,22 (85,78)	4.93 (2.08)	5.71 (2.33)	0.78 p=0.01	31,88 (72,66)	t= -1.07 p=0.28	t=-1,12 p=0.262	

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, d.t.desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato.  
Estadístico: t Student, U de Mann-Whitney

- Cambio Longitudinal de razón de neurometabolito/agua (expresado en valores absolutos)
- + Cambio porcentual de razón de neurometabolito/agua (expresado en porcentaje)

**5.5.3.2. Análisis del cambio longitudinal de variables espectroscópicas a los dos años en grupos diagnósticos de pacientes y grupo control.**

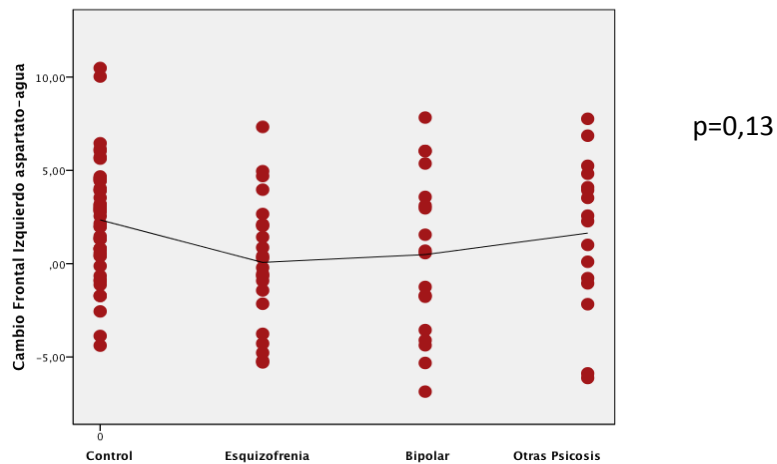
Dado el resultado obtenido en el análisis del cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos/agua entre pacientes y controles, se realizó un análisis del cambio de la razón de neurometabolitos/agua entre la evaluación basal y a dos años en los grupos diagnósticos (esquizofrenia, trastorno bipolar y otras psicosis) y grupo control (adolescentes sanos) para averiguar si estas diferencias se debían a alguno de los grupos de pacientes.

El cambio longitudinal de NAA/agua, Creatina/agua y Colina /agua en CPFDLI fue mayor en el grupo control que en todos los grupos de pacientes, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado (ANOVA) comparando la razón de neurometabolitos del CPFDLI de los grupos de pacientes y controles (Figura 11, Tabla 27).

También se analizó y comparó el cambio porcentual de la razón de NAA/agua, Creatina/agua y Colina/agua entre los diferentes grupos diagnósticos y el grupo control. Estas variables siguen una distribución normal en los grupos de pacientes y controles por lo que se utilizó la prueba ANOVA para comparar las diferencias entre los grupos de pacientes y control (Figura 12).

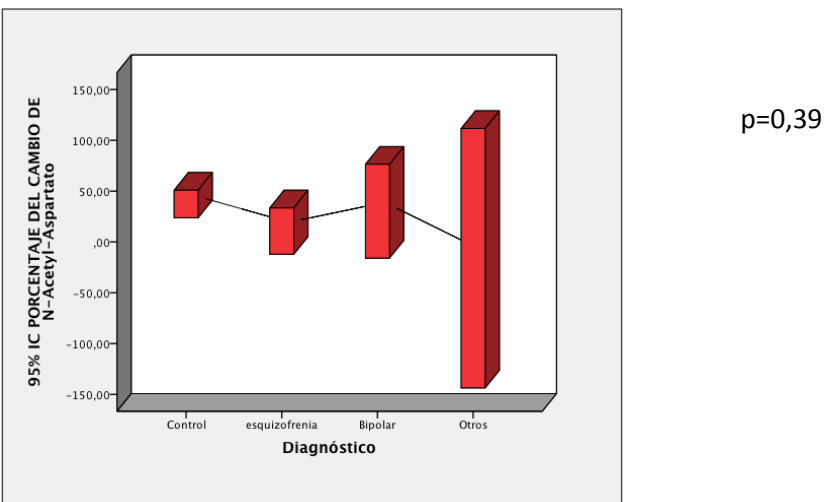
Aunque existieron diferencias entre los grupos en estas variables , estas no fueron estadísticamente significativas.

**Figura 11.** Representación de cambio longitudinal de N-Acetyl-Aspartato en CPFDLI en los diferentes grupos diagnósticos y grupo control.



Estadístico: ANOVA

**Figura 12.** Representación del cambio porcentual de N-Acetyl-Aspartato en CPFDLI en los diferentes grupos diagnósticos y grupo control.



Estadístico: ANOVA



**Tabla 27.** Análisis del cambio longitudinal y porcentual de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en los grupos diagnósticos y grupo control.

	Esquiz.	Esquiz.	Esquiz. CAMBIO* (t Test)	Bipolar	Bipolar	Bipolar CAMBIO* (t Test)	Otras Psicosis	Otras Psicosis CAMBIO* (t Test)	Control	Control	Control CAMBIO* (t Test)	Cambio ANOVA
	Basal	2 años		Basal	2 años		Basal	2 años	Basal	2 años		
	Media (dt)	Media (dt)	Cambio Porcentual Media (dt)	Media (dt)	Media (dt)	Cambio Porcentual Media (dt)	Media (dt)	Cambio Porcentual Media (dt)	Media (dt)	Media (dt)	Cambio Porcentual Media (dt)	Cambio Porcentual ANOVA
NAA/ a gua	9.15 (2.01)	9.22 (2.41)	<b>0.07</b> (p=0.98)	8.57 (2.88)	9.06 (2.65)	<b>0.49</b> (p=0.70)	8.42 (3.03)	10.05 (3.29)	8.21 (2.64)	10.43 (2.87)	<b>2.22</b> (p=0.001)	<b>F=1.90</b> <b>p=0.13</b>
			<b>10.69</b> (51.39)			<b>30.24</b> (92.78)		<b>37.77</b> (75.99)			<b>37.35</b> (46,70)	<b>F=1.00</b> <b>p=0.39</b>
C reatina/ a gua	5.57 (2.92)	5.90 (2.60)	<b>0.33</b> (p=0.38)	4.87 (2.9)	4.92 (1.43)	<b>0.05</b> (p=0.48)	4.86 (2.73)	4.75 (2.02)	4.84 (1.86)	5.18 (1.99)	<b>0.34</b> (p=0.07)	<b>F=0.50</b> <b>p=0.68</b>
			<b>1,62</b> (39,62)			<b>47,74</b> (115,70)		<b>37,42</b> (88,19)			<b>24,32</b> (68,37)	<b>F=1.21</b> <b>p=0.30</b>
C olina/ a gua	4.80 (1.92)	4.59 (1.38)	<b>-0.21</b> (p=0.89)	4.77 (3.3)	5.31 (2.45)	<b>0.54</b> (p=0.55)	4.62 (3.08)	5.11 (1.85)	4.93 (2.08)	5.71 (2.33)	<b>0.78</b> (p=0.01)	<b>F=0.79</b> <b>p=0.50</b>
			<b>16.11</b> (60.26)			<b>41.03</b> (125.83)		<b>10.16</b> (63.12)			<b>31.88</b> (72.66)	<b>F=0.50</b> <b>p=0.67</b>

Nota: NAA: N-Acetyl-Aspartato. Esquiz.: Esquizofrenia

Estadístico: t test de Wilcoxon, ANOVA.

\*Cambio Longituinal (media neurometabolito/agua dos años – media de neurometabolito/agua) en valores absolutos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos diagnósticos y controles, sin embargo las variables cambio longitudinal (en valores absolutos) y el cambio porcentual de las razones de neurometabolitos/agua (especialmente de NAA y colina) en el grupo control fue tan superior al del grupo de adolescentes con esquizofrenia que nos interesó conocer las diferencias específicas entre ambos grupos.

Se analizaron las diferencias de estos grupos (pacientes con esquizofrenia vs. adolescentes control) mediante la prueba t de Student de muestras independientes para las variables cambio longitudinal de razón de neurometabolito/agua y cambio porcentual de la razón de neurometabolito/agua dado que en estos grupos tienen una distribución normal.

En la Tabla 28 se muestra que el cambio longitudinal en la razón de NAA/agua en CPFDLI que se produce desde la evaluación basal en adolescentes que desarrollaron esquizofrenia a los dos años de evolución, es menor que el cambio longitudinal de NAA/agua que se produce en este período de tiempo en el grupo de adolescentes sanos, esta diferencia es estadísticamente significativa (t de Student:  $t=2.19$ ,  $p=0.031$ ).

Dicho de otra forma, los adolescentes sanos incrementan la razón de NAA/agua durante estos 2 años en una proporción significativamente mayor que los pacientes con esquizofrenia.

El cambio porcentual es también mayor en el grupo control respecto al grupo de adolescentes con esquizofrenia y la diferencia es también estadísticamente significativa ( $t=2.14$   $p=0.035$ ).

Las diferencias en el cambio y en el cambio porcentual de Colina y Creatina aunque fueron mayores en el grupo control respecto al grupo de adolescentes con esquizofrenia, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en esta muestra.

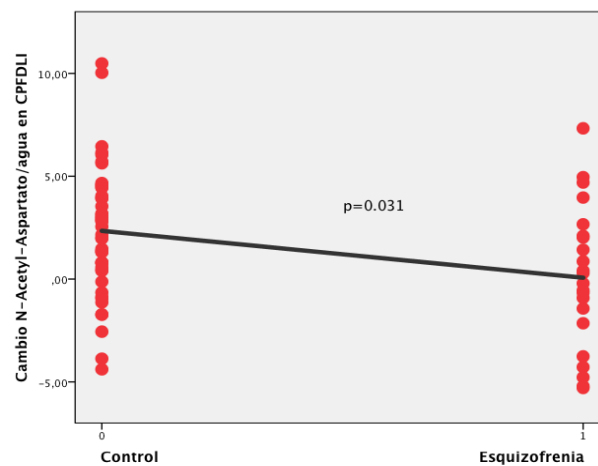
**Tabla 28.** Análisis de cambio longitudinal y cambio porcentual de razón de neurometabolitos en CPFDLI en grupo de pacientes con esquizofrenia vs.grupo control.

	ESQUIZOFRENIA	CONTROL	t Student
	<b>Cambio Longitudinal</b>	<b>Cambio Longitudinal</b>	Cambio Longitudinal
	<b>Cambio Porcentual</b>	<b>Cambio Porcentual</b>	t Student
	Media (d.t.)	Media (d.t.)	Cambio Porcentual
NAA/agua	0.07	2.22	<b>t= 2.19</b> <b>p=0.031</b>
	10.69 (51.39)	37,35 (46,70)	<b>t= 2,14</b> <b>p=0,035</b>
Creatina/agua	-0.21	0.34	t= 1.56 p=0.12
	1.62 (39,62)	24,32 (68,37)	t= 1,37 p=0,173
Colina/agua	0.33	0.78	t= 0.44 p=0.66
	16,11 (60,26)	31,88 (72,66)	t=0,78 p=0,43

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, d.t.:desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato. Estadístico: t de Student.

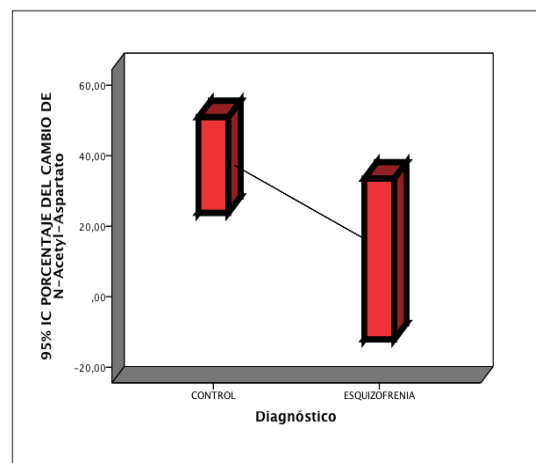
En las Figuras 13 y 14 se ilustra la comparación entre ambos grupos en el cambio longitudinal de la razón NAA/agua y el cambio porcentual de la razón NAA/agua.

**Figura 13.** Análisis longitudinal: cambio longitudinal a los dos años de N-Acetyl-Aspartato/agua en CPFDLI entre adolescentes controles vs adolescentes con esquizofrenia.



Estadístico: t Student:  $t=2,19$   $p=0.031$

**Figura 14.** Análisis longitudinal: cambio porcentual a los dos años de N-Acetyl-Aspartato/agua en CPFDLI entre adolescentes controles vs adolescentes con esquizofrenia.



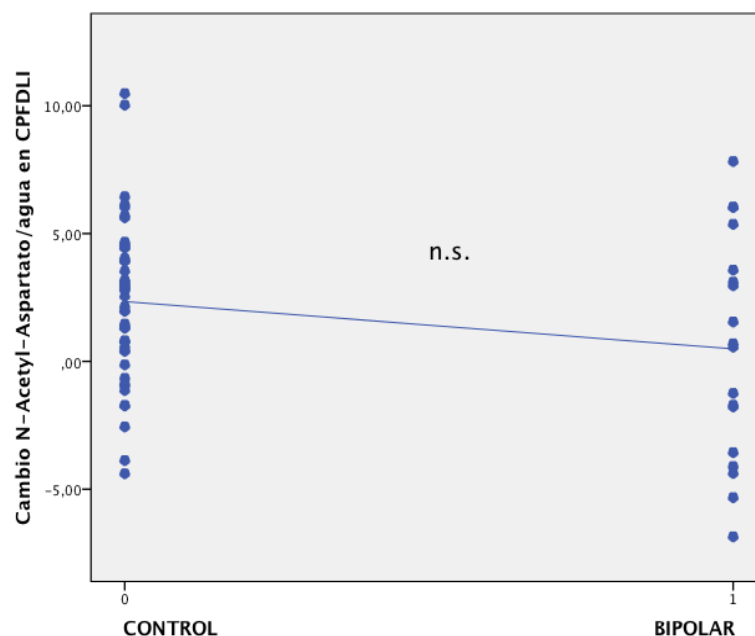
Estadístico: t Student:  $t=2,14$   $p=0.035$

Al analizar el grupo de adolescentes con trastorno bipolar comparado con el grupo de adolescentes sanos no se obtuvo ninguna diferencia estadísticamente significativa en el cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos en el CPFDLI (NAA/agua  $t=1,94$   $p=0,057$ ; Creatina/agua  $t=0,049$   $p=0,96$ ; Colina/agua  $t=0,908$   $p=0,368$ ).

La comparación entre ambos grupos en cambio longitudinal de NAA/agua muestra tendencia a la significación estadística.

En la Figura 15 se muestra el cambio longitudinal de la razón de NAA/agua entre adolescentes controles vs adolescentes con trastorno bipolar ( $t= 1,94$   $p= 0.057$ )

**Figura 15.** Cambio longitudinal de la razón de NAA/agua entre adolescentes controles vs adolescentes con trastorno bipolar.



Estadístico: t de Student  $t=1,94$   $p=0,057$

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio porcentual de la razón de neurometabolitos/agua entre el grupo de pacientes con trastorno bipolar y el grupo de adolescentes sanos (t de Student: NAA/agua  $t=0,412$   $p=0,681$ ; Creatina/agua  $t=-0,97$   $p=0,33$ ; Colina/agua  $t=-0,316$   $p=0,753$ ).

### **5.5.3.3. Análisis de la interacción entre los cambios longitudinales de los neurometabolitos por grupos diagnósticos.**

En este apartado recordamos que para el análisis del cambio longitudinal se usan las variables "Cambio longitudinal de razón de neurometabolito/agua" y "Cambio porcentual de la razón neurometabolito/agua"

Se analizó la interacción tiempo (cambio longitudinal y porcentual) x grupo diagnóstico, incluyendo en el análisis las variables que pueden haber influido en las diferencias halladas en el apartado anterior.

Se realizó una análisis univariante con un modelo lineal general (ANCOVA) para estudiar las variables dependientes "cambio longitudinal de razón de neurometabolito/agua" y "cambio porcentual de la razón de neurometabolitos/agua" en los grupos diagnósticos estudiados y grupo control.

Se incluyeron como co-variables de interés las que han resultado con diferencias significativas entre los grupos estudiados: "grupo de edad" (chi-cuadrado=13,28 p=0.03), "C.I. estimado" (F= 18.41 p=0.001), "centro realización de las resonancias" que muestra diferencias en determinación basal de Creatina/agua (F=5.07 p=0.01) en el grupo de pacientes. También se incluye la variable "tiempo entre resonancias" que ha resultado significativa al estudiar diferencias entre centros (F=8.03 p=0.001).

Las variables cambio porcentual de razón de NAA/agua, Creatina/agua y colina/agua siguieron una distribución normal en los grupos diagnósticos y también en grupo control (aunque como hemos señalado antes no sigue distribución normal -Creatina/agua, Colina/agua- en grupo de pacientes). Por lo que consideramos que puede analizarse con un modelo de ANCOVA como el que proponemos, el cual analiza los grupos de casos.

Los resultados de la comparación de razón de neurometabolitos/agua con modelo de ANCOVA se muestra en la Tabla 29

**Tabla 29.** Cambio longitudinal de razones de neurometabolitos/agua entre controles y grupos diagnósticos en CPFDLI.

	Control n=48	Esquizofrenia n=22	Bipolar n=18	Otras Psicosis n=16	F (a)	P
Cambio NAA/agua	2.22	0.07	0.49	1.64	0.903	0.508
Cambio Porcentual NAA/agua Media (d.t.)	37.35 (46.70)	10.69 (51.39)	30.24 (92.78)	37.77 (75.99)	0.82	0.395
Cambio Creatina/agua	0.88	-0.23	0.89	0.50	0.749	0.631
Cambio Porcentual Creatina/agua Media (d.t.)	24.32 (68.37)	1.62 (39.62)	47.74 (115.70)	37.42 (88.19)	1.06	0.285
Cambio Colina/agua	1.37	0.99	0.58	0.35	0.508	0.826
Cambio Porcentual Colina/agua Media (d.t.)	31.88 (72.66)	16.11 (60.26)	41.03 (125.83)	10.16 (63.12)	0.57	0.558

Nota: CPFDLI CórteX Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, d.t.:desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato,  
(a) Resultados de la ANCOVA univariada con la co-variación de: grupo de edad, CI Estimado , Tiempo entre resonancias, centro resonancia. F del modelo ANCOVA.

Aunque se observan diferencias entre los grupos diagnósticos y grupo control de adolescentes sanos en las variables "Cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos/agua" y "Cambio porcentual de la razón de neurometabolitos/agua" medidos en CPFDLI, éstos no resultaron estadísticamente significativos en este modelo de ANCOVA. Considerados todos los grupos no se encuentra interacción tiempo x grupo.

Al comparar las variables "Cambio longitudinal de metabolito" en CPFDLI entre los grupos diagnósticos de psicosis (sin el grupo control) y teniendo en cuenta las covariables: grupo de edad , CI estimado, tiempo entre resonancias y centro de resonancia mediante una ANCOVA se observaron los resultados expuestos en la Tabla 30.

Las diferencias entre los grupos diagnósticos de psicosis en las variables cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos/agua y cambio porcentual de la razón de neurometabolitos/agua medidos en CPFDLI, no fueron estadísticamente significativas en este modelo de ANCOVA.

Considerados todos los grupos de pacientes psicóticos no se encuentra interacción tiempo x grupo en neurometabolitos de CPFDLI.



**Tabla 30.** Cambio longitudinal de neurometabolitos en CPFDLI entre los grupos diagnósticos de psicosis.

	Esquizofrenia n=22	Bipolar n=18	Otras Psicosis n=16	F (a)	P
Cambio NAA/agua	0.07	0.49	1.64	0.41	0.814
Cambio Porcentual NAA/agua Media (d.t.)	10.69 (51.39)	30.24 (92.78)	37.77 (75.99)	0,43	0,44
Cambio Creatina/agua	-0.23	0.89	0.50	0.471	0.826
Cambio Porcentual Creatina/agua Media (d.t.)	1.62 (39.62)	47.74 (115.70)	37.42 (88.19)	0,74	0,617
Cambio Colina/agua	0.99	0.58	0.35	0.26	0.95
Cambio Porcentual Colina/agua Media (d.t.)	16.11 (60.26)	41.03 (125.83)	10.16 (63.12)	0.37	0.428

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, d.t.:desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato

(a) Resultados de la ANCOVA univariada con la co-variación de: grupo de edad, CI Estimado Tiempo entre resonancias, centro resonancia. F del modelo ANCOVA.

Se realizó un análisis de nuevos grupos en la muestra de adolescentes con primer episodio psicótico, así se dividió la muestra de pacientes con psicosis en dos grupos: adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia y adolescentes con psicosis no esquizofrénica. Al comparar el grupo control con el grupo de pacientes con esquizofrenia y con el de pacientes con psicosis no esquizofrénicas se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 31).

**Tabla 31.** Comparación de cambio de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control vs. grupo con esquizofrenia vs. grupo con psicosis no esquizofrénicas.

	Control n=48	Esquizofrenia n=22	Psicosis No Esquizofrénica n=34	F (a)	P
Cambio NAA/agua	2.22	0.07	1.02	0.98	0.43
				5.66	0.059**
Cambio Porcentual NAA/agua	37.35 (46.70)	10.69 (51.39)	33.78 (41.6)	0.97	0.22
Media (d.t.)				5.94	0.05**
Cambio Creatina/agua	0.88	-0.23	0.70	0.85	0.53
				2.28	0.31**
Cambio Porcentual Creatina/agua	24.32 (68.37)	1.62 (39.62)	42.73 (67.9)	1.19	0.17
Media (d.t.)				1.48	0.47**
Cambio Colina/agua	1.37	0.99	0.46	0.59	0.73
				1.63	0.44**
Cambio Porcentual Colina/agua	31.88 (72.66)	16.11 (60.26)	24.49 (67.79)	0.41	0.73
Media (d.t.)				1.25	0.53**

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, d.t.:desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato.

(a) Resultados de la ANCOVA univariada con la co-variación de: grupo de edad, CI Estimado , Tiempo entre resonancias, centro resonancia. F del modelo ANCOVA.

\*\* Resultados del Test no paramétrico de Kruskal-Wallis aplicable por muestra pequeña (esquizofrenia=22)

Se observaron diferencias entre los grupos diagnósticos de psicosis y grupo control de adolescentes sanos en la variable “cambio longitudinal de los neurometabolitos” medidos en CPFDLI, pero no fueron estadísticamente significativas en este modelo de ANCOVA. Considerados todos los grupos de pacientes psicóticos (con diagnóstico de esquizofrenia y con psicosis no esquizofrénica) y controles no se encontró interacción tiempo x grupo en las razones de neurometabolitos en CPFDLI.

Dado que el tamaño del grupo de pacientes con esquizofrenia es menor de 30 se quiso comparar los tres grupos (control, pacientes con esquizofrenia y pacientes con otras psicosis) en las dos variables de cambio (en valores absolutos y porcentual) de la razón de neurometabolito/agua mediante un test no paramétrico para comparación de muestras independientes (K de Kruskal-Wallis). Los resultados muestran una diferencia estadísticamente significativa en el cambio porcentual de la razón de NAA/agua entre los grupos analizados (Tabla 31).

A la vista de los resultados del cambio longitudinal de neurometabolitos que se produce en el CPFDLI en los diferentes grupos diagnósticos de psicosis, nos interesa conocer si existe interacción tiempo x grupo entre los adolescentes sanos y los pacientes con esquizofrenia y los pacientes con trastorno bipolar (Tabla 32).

El cambio longitudinal de la razón NAA/agua es mayor en el grupo control que en el grupo con esquizofrenia (pero igual que en el grupo con trastorno bipolar), esta diferencia es estadísticamente significativa en este modelo de ANCOVA y depende del diagnóstico y no se modifica al introducir las otras co-variables en el modelo de análisis.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las variables cambio longitudinal de las razones de Creatina/agua o Colina/agua. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables de cambio porcentual de la razón de NAA/agua, Creatina/agua ni Colina/agua

En resumen, la interacción tiempo x grupo se produce entre los adolescentes con esquizofrenia, trastorno bipolar y los controles sanos ( $F= 1.40$   $p=0.05$ ) en la variable "cambio longitudinal de la razón NAA/agua", siendo la diferencia estadísticamente significativa entre grupo control y grupo de pacientes con esquizofrenia.

**Tabla 32.** Comparación de cambio razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control vs. grupo con esquizofrenia vs. grupo con trastorno bipolar.

	Control n=48	Esquizofrenia n=22	Bipolar n=18	F (a)	P	Comp (b)
Cambio NAA/agua	2.22	0.07	0.48	<b>1.40</b>	<b>0.05</b>	Control>Esq* Control=Bipolar Esquiz=Bipolar
Cambio Porcentual NAA/agua Media (d.t.)	37.35 (46.70)	10.69 (51.39)	30.24 (92.78)	1.03	0.20	
Cambio Creatina/agua	0.88	-0.23	0.89	0.85	0.53	
Cambio Porcentual Creatina/agua Media (d.t.)	24.32 (68.37)	1.62 (39.62)	47.74 (115.70)	1.71	0.133	
Cambio Colina/agua	1.37	0.99	0.57	0.56	0.76	
Cambio Porcentual Colina/agua Media (d.t.)	31.88 (72.66)	16.11 (60.26)	41.03 (125.83)	0.87	0.51	

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, d.t.:desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato

(a) Resultados de la ANCOVA univariada con la co-variación de: grupo de edad, CI Estimado, Tiempo entre resonancias, centro resonancia. F del modelo ANCOVA.

(b) Post-hoc Corrección de Bonferroni \* $p < 0.05$

Nos interesó conocer si existían diferencias específicas entre los adolescentes sanos y el grupo que recibe el diagnóstico de esquizofrenia.

Al comparar la muestra de controles y pacientes con esquizofrenia con ANCOVA encontramos los resultados expresados en la Tabla 33.

**Tabla 33.** Comparación de cambio de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control vs. grupo con esquizofrenia.

	Control n=48	Esquizofrenia n=22	F (a)	P
Cambio NAA/agua	2.22	0.07	<b>2.60</b>	<b>0.036#</b>
Cambio Porcentual NAA/agua Media (d.t.)	37.35 (46.70)	10.69 (51.39)	<b>2.50</b>	<b>0.043*</b>
Cambio Creatina/agua	0.88	-0.23	1.30	0.27
Cambio Porcentual Creatina/agua Media (d.t.)	24.32 (68.37)	1.62 (39.62)	1.54	0.197
Cambio Colina/agua	1.37	0.99	1.29	0.28
Cambio Porcentual Colina/agua Media (d.t.)	31.88 (72.66)	16.11 (60.26)	1.19	0.33

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, d.t.:desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato

**Variable Cambio Longitudinal:** Resultados de la ANCOVA univariada con la co-variación de: grupo de edad, CI Estimado, Tiempo entre resonancias, centro resonancia. F del modelo ANCOVA. #  $p=0.007$  diagnóstico

**Variable Cambio Porcentual:** Resultados de la ANCOVA univariada con la co-variación de: grupo de edad, CI Estimado, Tiempo entre resonancias, centro resonancia. F del modelo ANCOVA. \*  $p=0.031$  grupo de edad,  $p=0.009$  diagnóstico

Los adolescentes diagnosticados de esquizofrenia muestran menor cambio longitudinal en todas las razones de neurometabolitos/agua del CPFDLI comparado con los adolescentes sanos.

La diferencia del cambio longitudinal de la razón NAA/agua en CPFDLI entre pacientes con esquizofrenia y adolescentes del grupo control fue estadísticamente significativa y dependía del factor grupo diagnóstico y no de otras variables incluidas en el modelo de ANCOVA.

El cambio porcentual de la razón de NAA/agua es menor en el grupo de pacientes con esquizofrenia respecto al grupo control y esta diferencia es estadísticamente significativa, esta diferencia depende del grupo diagnóstico y del grupo de edad.

El cambio porcentual de la razón NAA/agua no mostró diferencias por grupo de edad (menor de 14 años, entre 15 y 16 años e igual o mayor de 17 años) ( $F=1.71$   $p=0,18$ ).

No hubo diferencias significativas en otros cambios porcentuales de razones de neurometabolitos/agua.

Existe por tanto interacción tiempo x grupo en el cambio longitudinal (valores absolutos) y porcentual de la razón NAA/agua y depende del diagnóstico (esquizofrenia o control) y también del grupo de edad sólo en la variable cambio porcentual de NAA/agua.

También nos interesó conocer si existían diferencias entre los adolescentes sanos y el grupo de primeros episodios psicóticos diagnosticados de trastorno bipolar.

Al comparar el grupo de controles y el grupo de pacientes con trastorno bipolar en las variables cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos/agua y cambio porcentual de la razón de neurometabolitos/agua, se obtuvieron los resultados expresados en la Tabla 34.

Los adolescentes diagnosticados de trastorno bipolar mostraron menor cambio en todos los metabolitos del LPFDLI respecto a adolescentes sanos pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la variable cambio longitudinal y cambio porcentual de NAA/agua, Colina/agua y Creatina/agua entre el grupo de pacientes con esquizofrenia y el grupo de pacientes con trastorno bipolar (ANCOVA: NAA  $F= 0,069$   $p= 0,107$ , Colina  $F=0,22$   $p=0,925$ , Creatina  $F= 0,57$   $p=0,682$ ).

**Tabla 34:** Comparación de cambio de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI en grupo control vs. grupo con trastorno bipolar.

	Control n=48	Bipolar n=18	F (a)	P
Cambio NAA/agua	2.22	0.48	0.718	0.613
Cambio Porcentual NAA/agua Media (d.t.)	37.35 (46.70)	30.24 (92.78)	0.53	0.88
Cambio Creatina/agua	0.88	0.89	0.705	0.622
Cambio Porcentual Creatina/agua Media (d.t.)	24.32 (68.37)	47.74 (115.70)	1.66	0.96
Cambio Colina/agua	1.37	0.57	0.245	0.940
Cambio Porcentual Colina/agua Media (d.t.)	31.88 (72.66)	41.03 (125.83)	0.61	0.55

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, d.t.:desviación típica, NAA: N-Acetyl-Aspartato

*Resultados de la ANCOVA univariada con la co-variación de: grupo de edad, CI Estimado, Tiempo entre resonancias, centro resonancia. F del modelo ANCOVA.*



## **5.6. Análisis de la correlación entre síntomas clínicos y neurometabolitos**

Con estos resultados nos disponemos a contrastar las hipótesis secundarias.

- 1) Los niveles de neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo en la evaluación basal y a los dos años tras un primer episodio psicótico correlacionarán con el funcionamiento global basal y a los dos años.
- 2) Los niveles de neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo correlacionarán con síntomas clínicos positivos y negativos en la evaluación inicial.
- 3) Los niveles de neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo a los dos años de seguimiento tras el primer episodio psicótico correlacionarán con los cambios en los síntomas clínicos positivos y negativos al seguimiento.

Se presentan los resultados del análisis de la relación entre la razón de neurometabolitos/agua en CPFDLI con los síntomas clínicos en la evaluación basal, en la evaluación a dos años y con el cambio longitudinal y porcentual de los síntomas en el grupo de pacientes adolescentes con primer episodio psicótico por grupos diagnósticos (esquizofrenia, bipolar y otros trastornos psicóticos) y grupo control (en el caso de la escala GAF).

Los síntomas clínicos estudiados fueron: funcionamiento global medido por la escala GAF y síntomas psiquiátricos medidos por la escala PANSS.

Se analizaron los resultados de la puntuación global de síntomas psiquiátricos PANSS, la subescala de síntomas positivos de la PANSS, la subescala de síntomas negativos de la PANSS y la subescala de síntomas generales de la PANSS.

### 5.6.1. Análisis de la correlación de funcionamiento global (GAF) con razón de neurometabolitos/agua.

Dado que las variables GAF basal, GAF a los 2 años, diferencia de GAF (GAF a los dos años - GAF basal) y cambio porcentual de GAF no tienen una distribución normal en toda la población estudiada (pacientes y controles) y que GAF a los 2 años y cambio porcentual de GAF no siguen una distribución normal en la muestra de pacientes psicóticos, para el análisis estadístico de las correlaciones se han usado pruebas no paramétricas: coeficiente rho de Spearman.

#### 5.6.1.1. Análisis de la correlación de GAF basal con razón de neurometabolitos/agua a la evaluación basal, a los dos años y con el cambio longitudinal y cambio porcentual en la población.

En la muestra de pacientes y controles las correlaciones entre escala GAF a la evaluación basal con la razón de neurometabolitos a la evaluación basal, a los 2 años y al cambio longitudinal se expresan en la Tabla 35.

**Tabla 35.** Correlación de GAF basal con las razones de neurometabolitos en CPFDLI basal, a los dos años y cambio longitudinal.

GAF basal N=104	Espectroscopía basal	Espectroscopía A los 2 años	Espectroscopía Cambio
NAA/agua	r=-0.112 p=0.24	r=0.169 p=0.078	<b>r=0.192</b> <b>p=0.045</b>
Creatina/agua	r=-0.01 p=0.86	r=-0.01 p=0.88	r=0.07 p=0.44
Colina/agua	r=-0.03 p=0.77	r=0.11 p=0.27	r=0.08 P=0.37

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, NAA: N-Acetyl-Aspartato

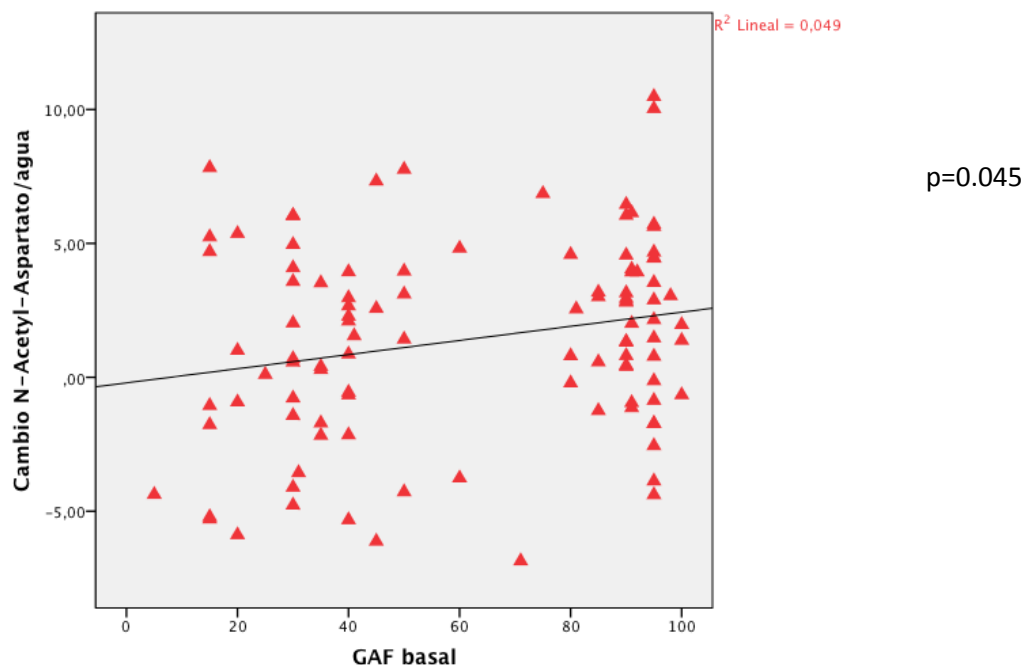
Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

El GAF basal en toda la población no correlacionó con ninguna razón de neurometabolitos medidos en CPFDLI.

Es decir, teniendo en cuenta la muestra de controles y pacientes, el nivel de funcionamiento global del adolescente al inicio estuvo relacionado de forma directa con el cambio longitudinal de NAA en CPFDLI que se producirá a los dos años tras la primera evaluación.

En la Figura 16 se observa gráficamente la correlación.

**Figura 16.** Correlación GAF basal en la población con el cambio longitudinal de N-Acetyl-Aspartato/agua en CPFDLI.



Estadístico: rho de Spearman

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo, NAA: N-Acetyl-Aspartato

No se halló correlación estadísticamente significativa entre GAF basal y el cambio porcentual de NAA/agua, Colina/agua o Creatina/agua.

Se analizó el *grupo de pacientes* y no se halló ninguna correlación significativa entre GAF basal y razón de neurometabolitos a la evaluación basal, a los 2 años ni al cambio en CPFDLI.

**5.6.1.2. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años y al cambio longitudinal y porcentual en la población.**

Las correlaciones entre GAF a los dos años y razón de neurometabolitos a la evaluación basal, a los dos años y con el cambio longitudinal se expresan en Tabla 36.

**Tabla 36.** Correlación de GAF a los dos años con razones de neurometabolitos en CPFDLI basal, a los dos años y con cambio longitudinal.

GAF 2 AÑOS n=104	Espectroscopía basal	Espectroscopía a los 2 años	Espectroscopía Cambio
NAA/agua	r=-0.11 p=0.24	r=0.02 p=0.83	r=0.08 p=0.37
Creatina/agua	r=-0.16 p=0.10	r=-0.04 p=0.65	r=0.12 p=0.19
Colina/agua	r=-0.04 p=0.64	r=0.04 p=0.66	r=0.04 p=0.66

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo,; NAA: N-Acetyl-Aspartato  
Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Todas las correlaciones de GAF a los dos años con neurometabolitos a la evaluación basal fueron negativas pero no fueron estadísticamente significativas. Las correlaciones de GAF a los dos años con neurometabolitos a los 2 años, al cambio longitudinal y al cambio porcentual de razón de neurometabolitos son positivas (excepto con Creatina/agua a los dos años) pero no fueron estadísticamente significativas.

**5.6.1.3. Análisis de la correlación de cambio longitudinal de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años y al cambio longitudinal y porcentual en la población.**

Calculamos el cambio longitudinal de GAF como la diferencia entre GAF a los 2 años y GAF basal, con lo que se pretende expresar la mejoría del funcionamiento global del adolescente durante este período de tiempo.

Las correlaciones con significación estadística fueron entre el cambio longitudinal de GAF con la razón de Creatina/agua a los 2 años que fue directa y con el cambio de NAA/agua que fue inversa, de manera que mayor valor en el cambio de GAF ("mejoría funcional") correlaciona con mayor valor de razón de Creatina/agua a los dos años y menor valor del cambio en la razón de NAA/agua.

Mejoraron más su funcionamiento global a los dos años aquellos que redujeron más su razón de NAA/agua y los que mayor razón de Creatina/agua tuvieron a los dos años.

Los resultados expresados arriba se muestran en la Tabla 37 y Figura 17.

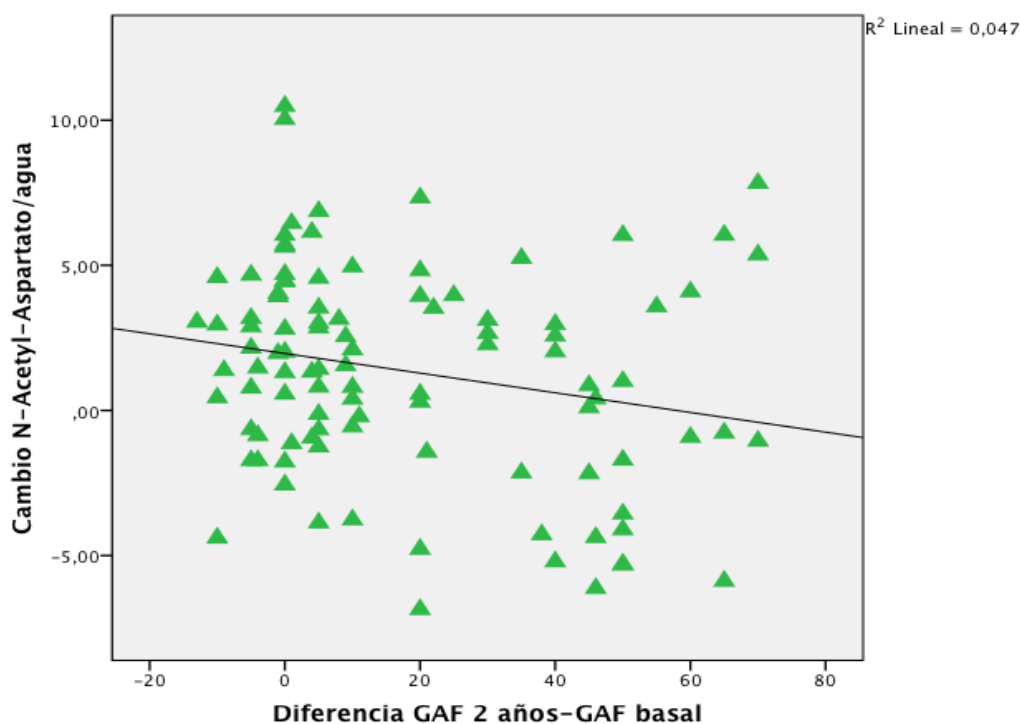
**Tabla 37.** Correlación entre cambio de GAF y razones de neurometabolitos en CPFDLI basal, dos años y cambio longitudinal.

Cambio GAF (GAF2años-GAF basal) (n=104)	Espectroscopía basal	Espectroscopía A los 2 años	Espectroscopía Cambio
NAA/agua	r=0.05 p=0.58	r=0.02 p=0.79	<b>r=-0.19</b> <b>p=0.04</b>
Creatina/agua	r=-0.10 p=0.28	<b>r= 0.19</b> <b>p=0.04</b>	r=-0.013 p=0.89
Colina/agua	r= 0.00 p=0.97	r=0.04 p=0.76	r=-0.07 p=0.46

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo,; NAA: N-Acetyl-Aspartato.

Estadístico: coeficiente de correlación rho de Spearman

**Figura 17.** Correlación de cambio longitudinal de GAF con cambio longitudinal de razón de N-Acetyl-Aspartato/agua.



Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

En el análisis de la *muestra de pacientes* no apareció ninguna correlación significativa entre cambio longitudinal de GAF y razón de neurometabolitos/agua basales, a 2 años o al cambio.

**5.6.1.4. Análisis de la correlación de cambio porcentual de GAF con razón de neurometabolitos basal, a los 2 años y al cambio longitudinal en la población.**

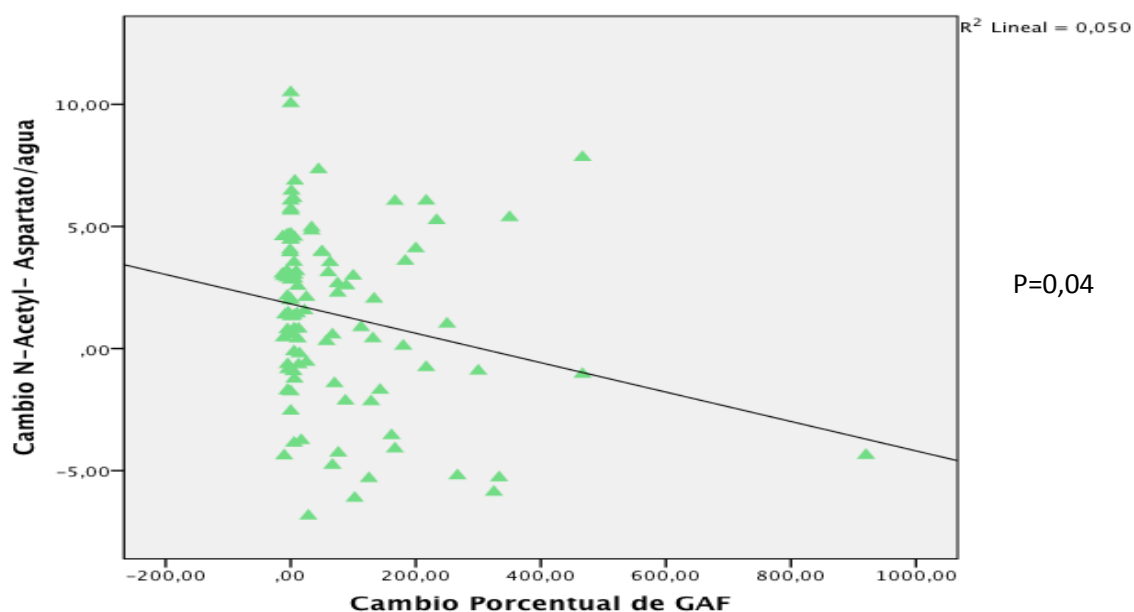
En la Tabla 38 y Figura 18 se muestran los resultados de la correlación entre cambio porcentual de GAF a los dos años y la razón de neurometabolitos estudiada.

**Tabla 38.** Correlación entre cambio porcentual de GAF y razones de neurometabolitos en CPFDLI basal, dos años y cambio longitudinal.

Cambio porcentual GAF (n=104)	Espectroscopía basal	Espectroscopía a los 2 años	Espectroscopía cambio
NAA/agua	r=0.07 p=0.88	r=0.05 p=0.87	<b>r=-0.201</b> <b>p=0.04</b>
Creatina/agua	r=-0.60 p=0.58	r= 0.69 p=0.12	r=-0.01 p=0.90
Colina/agua	r= 0.00 p=0.98	r=0.03 p=0.74	r=-0.08 p=0.48

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo;; NAA: N-Acetyl-Aspartato  
Estadístico: rho de Spearman

**Figura 18.** Correlación de cambio porcentual de GAF con cambio longitudinal de razón de N-Acetyl-Aspartato/agua.



Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Como podemos observar en la anterior Figura, la correlación entre cambio porcentual de GAF y cambio porcentual de razón de NAA en la muestra total fue inversa y estadísticamente significativa ( $r=-0,201$   $p=0.04$ ), este resultado indica que a mayor mejoría (mayor cambio porcentual de GAF) menor valor de NAA/agua

a lo largo de los 2 años , es decir los que más mejoran su funcionamiento general son los que más reducen su NAA/agua que como hemos visto en apartados anteriores corresponde a los grupos de adolescentes con psicosis.

Las correlaciones entre cambio porcentual de GAF y cambio porcentual de la razón de NAA/agua, Colina/agua y Creatina/agua no fueron significativas, pero destacó el valor de la correlación con cambio porcentual de NAA/agua ( $r=-0.191$   $p=0.057$ ).

Como se muestra en el apartado 5.5.1. y Tabla 26 de análisis longitudinal de variables clínicas y espectroscópicas respectivamente, los pacientes a los dos años cambiaron (incrementaron) sus puntuaciones de GAF mientras que casi mantuvieron estable su razón de NAA/agua. Sin embargo, los controles casi no modificaron sus puntuaciones de la escala GAF (fueron altas a la evaluación basal y a los dos años) y sin embargo cambiaron (incrementaron) su razón de NAA/agua.

En el *grupo de pacientes* no hay correlaciones significativas entre cambio porcentual de GAF y neurometabolitos a la evaluación basal, a los 2 años, al cambio y al cambio porcentual de neurometabolitos.

#### ***5.6.1.5. Análisis de la correlación GAF basal con razón de neurometabolitos/agua basal, a los 2 años y al cambio longitudinal y porcentual por grupos diagnósticos.***

##### ***5.6.1.5.1. Análisis de la correlación GAF basal con razón de neurometabolitos/agua a la evaluación basal por grupos diagnósticos***

En el grupo de adolescentes con esquizofrenia el GAF basal mostró correlación directa y significativa con la razón de Colina/agua basal pero no correlacionó de forma significativa con la razón de NAA/agua ni Creatina/agua basal.



En el grupo de adolescentes con trastorno bipolar no se obtuvo ninguna correlación entre la razón de neurometabolitos/agua basal y funcionamiento basal medido con el GAF.

En el grupo de adolescentes con otras psicosis se obtuvo la siguiente correlación: a mayor puntuación de GAF basal (mejor funcionamiento basal ) menor razón de NAA/agua y menor razón de Creatina/agua en la evaluación basal

Los resultados se muestran en la Tabla 39.

**Tabla 39.** Correlación de GAF basal con razones de neurometabolitos/agua medido por espectroscopía a la evaluación basal en los tres grupos diagnósticos y grupo control.

GAF basal / Espectroscopía Basal	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=-0.14 p=0.60	r= 0.13 p= 0.60	r= 0.11 p= 0.64
OTRAS PSICOSIS	r=-0.42 p=0.11	<b>r=-0.48</b> <b>p=0.058</b>	<b>r=-0.54</b> <b>p=0.03</b>
ESQUIZOFRENIA	<b>r=0.52</b> <b>p=0.02</b>	r=-0.26 p=0.24	r=0.13 p=0.54
CONTROL	r=0.10 p=0.50	r=0.02 p=0.85	r=0.06 p=0.63

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato Estadístico: rho de Spearman

#### 5.6.1.5.2. Análisis de la correlación de GAF basal con razón de neurometabolitos/agua a los dos años por grupos diagnósticos.

Como se observa en la Tabla 40, no hubo correlación del GAF basal con variables espectroscópicas a los 2 años en ningún grupo de psicosis de inicio en la adolescencia a excepción de una correlación negativa y significativa de la razón de Creatina/agua en CPFDLI con GAF basal en el grupo de pacientes con trastorno

bipolar, de modo que a mejor funcionamiento basal medido por el GAF menor razón de Creatina/agua a los dos años en este grupo.

**Tabla 40.** Correlación de GAF basal con razones de neurometabolitos medido por espectroscopía a los dos años en los tres grupos diagnósticos y grupo control.

GAF basal / Espectroscopía 2 años	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=-0.49 p=0.08	<b>r=-0.54</b> <b>p= 0.02</b>	r=-0.31 p=0.19
OTRAS PSICOSIS	r=-0.04 p=0.87	r=-0.14 p=0.59	r=0.04 p=0.85
ESQUIZOFRENIA	r=0.33 p=0.16	r=0.13 p=0.56	r=0.26 p=0.22
CONTROL	r=0.26 p=0.09	r=0.24 p=0.09	r=0.07 p=0.59

Nota: CPFDLI: Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato  
Estadístico: rho de Spearman

#### *5.6.1.5.3. Análisis de la correlación de GAF basal con cambio longitudinal de la razón de neurometabolito/agua por grupos diagnósticos*

Como se muestra en la Tabla 41 no se halló ninguna correlación estadísticamente significativa entre las puntuaciones del GAF a la evaluación basal y el cambio longitudinal de los metabolitos en los grupos diagnósticos ni en grupo control.

**Tabla 41.** Correlación de GAF basal con cambio longitudinal de razones de neurometabolitos en CPFDLI en los tres grupos diagnósticos y grupo control.

GAF basal / Cambio longitudinal neurometabolitos	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=-0.15 p= 0.58	r=-0.41 p= 0.08	r=-0.27 p= 0.27
OTRAS PSICOSIS	r= 0.14 p=0.60	r= 0.24 p= 0.35	r= 0.44 p= 0.08
ESQUIZOFRENIA	r=-0.03 p= 0.89	r= 0.33 p= 0.15	r= 0.10 p= 0.63
CONTROL	r=-0.05 p= 0.72	r= 0.14 p= 0.31	r= 0.01 p= 0.94

Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: NAcetyl-Aspartato

**5.6.1.6. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con razón de neurometabolitos/agua basal, a los 2 años y cambio longitudinal por grupos diagnósticos.**

**5.6.1.6.1. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con razón de neurometabolitos/agua en la evaluación basal por grupos diagnósticos**

La única correlación estadísticamente significativa fue la inversa entre GAF a los 2 años y razón de Creatina/agua basales en el subgrupo de adolescentes con trastorno bipolar (Tabla 42).

**Tabla 42.** Correlación de GAF 2 años con razones de neurometabolitos/agua basal en CPFDLI en los tres grupos diagnósticos y grupo control.

GAF 2 años/ Espectroscopía Basal	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=-0.24 p=0.37	<b>r=-0.58</b> <b>p=0.01</b>	r=-0.26 p=0.28
OTRAS PSICOSIS	r=0.006 p=0.98	r=-0.12 p=0.65	r=0.11 p=0.68
ESQUIZOFRENIA	r=0.35 p=0.13	r=-0.16 p=0.46	r=0.17 p=0.42
CONTROL	r=-0.04 p=0.77	r=-0.00 p=0.95	r=-0.09 p=0.51

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato  
Estadístico: Coeficiente de Correlación rho de Spearman

*5.6.1.6.2. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con razón de neurometabolitos/agua a los dos años por grupos diagnósticos*

No se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre la puntuación de GAF a los dos años y la razón de neurometabolitos/agua en CPFDLI en ningún subgrupo de diagnóstico de trastorno psicótico ni en grupo control (Tabla 43).

**Tabla 43.** Correlación de GAF 2 años con razones de neurometabolitos en CPFDLI a los dos años en los tres grupos diagnósticos y grupo control.

GAF 2 años/ Espectroscopía 2 años	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=-0.29 p=0.32	r=-0.23 p=0.36	r=0.00 p=0.99
OTRAS PSICOSIS	r=-0.20 p=0.48	r=-0.29 p=0.28	r=-0.45 p=0.08
ESQUIZOFRENIA	r=-0.05 p=0.81	r=-0.37 p=0.09	r=-0.18 p=0.40
CONTROL	r=0.04 p=0.78	r=0.14 p=0.31	r=-0.13 p=0.32

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato  
Estadístico: Coeficiente de Correlación rho de Spearman

*5.6.1.6.3. Análisis de la correlación de GAF a los dos años con cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos/agua por grupos diagnósticos.*

En la Tabla 44 se observa que no se halló ninguna correlación estadísticamente significativa entre las puntuaciones del GAF a los dos años y el cambio longitudinal de la razón de neurometabolitos en CPFDLI.

**Tabla 44.** Correlación de GAF 2 años con cambio de razones de neurometabolitos en CPFDLI en los tres grupos diagnósticos y grupo control.

GAF 2 años/ Cambio longitudinal neurometabolitos	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=0.12 p=0.66	r=0.221 p=0.37	r=0.17 p=0.49
OTRAS PSICOSIS	r=0.04 p=0.87	r=-0.118 p=0.67	r=-0.48 p=0.07
ESQUIZOFRENIA	r=-0.11 p=0.61	r=-0.17 p=0.46	r=-0.23 p=0.29
CONTROL	r=-0.01 p=0.93	r=0.09 p=0.50	r=-0.03 p=0.78

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato  
Estadístico: Coeficiente de Correlación rho de Spearman

**5.6.1.7. Análisis de la correlación de cambio de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal, a los 2 años y al cambio longitudinal en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.**

Recordemos que el cambio de GAF (GAF 2 años – GAF Basal) es una medida de mejora respecto al funcionamiento basal.

Todos los adolescentes con psicosis parten de valores bajos de GAF basal sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos (ver Tabla 10).

Sin embargo la diferencia de GAF es distinta entre los grupos diagnósticos (ANOVA  $F= 4.20$   $p=0.02$ ) siendo en el grupo de esquizofrenia (media: 25.05 y d.t.: 16.96) menor que en el grupo de trastornos bipolares (media: 40 y d.t.: 22.13) y que en el grupo de otras psicosis (media: 41.2 y d.t.:19.25).

Por tanto, los adolescentes con esquizofrenia, partiendo del mismo valor basal de GAF que el resto de adolescentes con psicosis, mejoran menos su funcionamiento general.

Los adolescentes del grupo control, al partir de puntuaciones altas de GAF, mostraron una diferencia entre ambas mediciones de GAF menor.

*5.6.1.7.1. Análisis de la correlación del cambio de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal en grupo de pacientes*

En el grupo de pacientes, el cambio de GAF (mejoría) no correlaciona con ninguna razón de neurometabolito/agua basal. Aunque si presentó una correlación inversa y estadísticamente significativa con la razón de Creatina/agua a los 2 años ( $r = -0.19$   $p = 0.042$ ) y una correlación inversa y estadísticamente significativa con el cambio longitudinal de NAA/agua ( $r = -0.22$   $p = 0.02$ ). *Los pacientes cuyo valor o de NAA/agua es menor a los dos años son los que han mejorado más su funcionamiento medido por el GAF.*

En adelante realizamos todos los análisis de las correlaciones por grupos diagnósticos.

*5.6.1.7.2. Análisis de la correlación del cambio de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal por grupos diagnósticos*

En el subgrupo diagnóstico otras psicosis se obtuvo una correlación positiva y significativa entre cambio de GAF y la razón de NAA/agua basal, es decir a mayor razón NAA/agua en la evaluación basal mayor diferencia de GAF (más mejoría esperable). Esta correlación no se observó en los otros grupos diagnósticos ni por supuesto en el grupo control.

Observamos los resultados en la Tabla 45.

**Tabla 45.** Correlación de cambio de GAF con razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI basal.

Cambio GAF/ Espectroscopía basal	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=-0.10 p=0.70	<b>r=-0.678</b> <b>p=0.002</b>	r=-0.35 p=0.14
OTRAS PSICOSIS	r=0.34 p=0.22	r=0.29 p=0.28	<b>r=0.51</b> <b>p=0.048</b>
ESQUIZOFRENIA	r=-0.10 p=0.67	r=0.05 p=0.79	r=0.06 p= 0.76
CONTROL	r=-0.12 p=0.41	r=-0.01 p=0.93	r=-0.13 p=0.33

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato.  
Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

*5.6.1.7.3. Análisis de la correlación del cambio de GAF con razón de neurometabolitos/agua a dos años por grupos diagnósticos.*

Observamos los resultados en la Tabla 46.

**Tabla 46.** Correlación de cambio de GAF con razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI a los dos años.

Cambio GAF Espectroscopía 2 años	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=0.18 p=0.54	r=0.25 p=0.3	r=0.28 p=0.25
OTRAS PSICOSIS	r=-0.13 p=0.64	r=-0.05 p=0.84	r=-0.34 p=0.21
ESQUIZOFRENIA	r=-0.37 p=0.11	<b>r=-0.59</b> <b>p=0.005</b>	<b>r=-0.44</b> <b>p=0.03</b>
CONTROL	r=-0.15 p=0.32	r=-0.05 p=0.73	r=-0.19 p=0.15

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato  
Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman



En los adolescentes con esquizofrenia una mayor diferencia en la puntuación de GAF (mejoría de funcionamiento) correlaciona de forma inversa y con significación estadística con la razón de NAA/agua y de Creatina/agua a los 2 años.

*5.6.1.7.4. Análisis de la correlación del cambio de GAF con cambio de razón de neurometabolitos/agua por grupos diagnósticos.*

Los resultados del análisis de la correlación se muestran en la Tabla 47.

**Tabla 47.** Correlación de cambio de GAF con cambio longitudinal de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI por grupos diagnósticos.

<i>Cambio GAF</i> <i>Cambio</i> <i>neurometabolitos</i>	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=0.26 p=0.34	<b>r=0.57</b> <b>p=0.01</b>	r=0.40 p=0.09
OTRAS PSICOSIS	r=-0.09 p=0.73	r=-0.24 p=0.37	<b>r=-0.67</b> <b>p=0.006</b>
ESQUIZOFRENIA	r=-0.09 p=0.67	<b>r=-0.54</b> <b>p=0.01</b>	r=-0.34 p=0.11
CONTROL	r=0.02 p=0.85	<b>r=-0.02</b> p=0.85	r=-0.05 p=0.69

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

En el grupo de otras psicosis el cambio de GAF correlaciona de forma inversa y estadísticamente significativa con el cambio de razón de NAA/agua. En este grupo cuanto mayor es el cambio de GAF , menor es el valor del cambio de razón de NAAA/agua.

En el grupo de adolescentes con trastorno bipolar se halló una correlación directa y estadísticamente significativa entre el cambio de GAF y el cambio de la razón de Creatina /agua. Es decir, a más cambio de GAF (mejoría) mayor es el cambio de Creatina en CPFDLI.

En el grupo de adolescentes con esquizofrenia se halló una correlación inversa y estadísticamente significativa entre el cambio de GAF y el cambio de la razón de Creatina /agua. A mayor cambio de GAF (más mejoría) menor cambio de Creatina.

**5.6.1.8. Análisis de la correlación de cambio porcentual de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años y cambio longitudinal por grupos diagnósticos.**

*5.6.1.8.1. Análisis de la correlación de cambio porcentual de GAF con razón de neurometabolitos/agua basal por grupos diagnósticos*

Observamos los resultados en la Tabla 48.

**Tabla 48.** Cambio porcentual de GAF con razones de neurometabolitos/agua basal por grupos diagnósticos.

Cambio Porcentual GAF Espectroscopía basal	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=0.30 p=0.27	<b>r=-0.47</b> <b>p=0.05</b>	r=-0.11 p=0.63
OTRAS PSICOSIS	r=0.48 p=0.07	r=0.48 p=0.06	<b>r=0.54</b> <b>p=0.03</b>
ESQUIZOFRENIA	r=-0.14 p=0.54	r=0.28 p=0.20	r=0.17 p=0.43
CONTROL	r=-0.12 p=0.43	r=-0.007 p=0.43	r=-0.12 p=0.38

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato. Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

En el grupo de otras psicosis se halló una correlación directa y significativa entre cambio porcentual de GAF (mejoría) y razón de NAA/agua basal, es decir a mayor razón de NAA/agua en la evaluación basal mayor incremento de la mejoría de funcionamiento en este grupo. Esto no se observa en otros grupos diagnósticos.

En el trastorno bipolar a más incremento de GAF durante dos años, menor razón Creatina/agua basal.

*5.6.1.8.2. Análisis de la correlación de cambio porcentual de GAF con razón de neurometabolitos/agua a los 2 años por grupos diagnósticos*

Observamos los resultados en la Tabla 49.

**Tabla 49.** Correlación de cambio porcentual de GAF con razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI a los dos años por grupos diagnósticos.

Cambio porcentual GAF/ Espectroscopía 2 años	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
BIPOLAR	r=0.18 p=0.54	<b>r=0.62</b> <b>p=0.007</b>	r=-0.01 p=0.95
OTRAS PSICOSIS	r=0.13 p=0.64	r=0.10 p=0.70	r=-0.07 p=0.78
ESQUIZOFRENIA	r=-0.33 p=0.15	<b>r=-0.49</b> <b>p=0.02</b>	<b>r=-0.51</b> <b>p=0.01</b>
CONTROL	r=-0.15 p=0.31	r=-0.05 p=0.69	r=-0.20 p=0.13

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato. Estadístico: coeficiente de correlación rho de Spearman.

A mayor cambio porcentual de GAF (mayor incremento de mejoría) menor razón de NAA/agua y Creatina/agua en CPFDLI de los adolescentes con esquizofrenia a los 2 años (correlación inversa y estadísticamente significativa en ambos metabolitos).

Sin embargo en los adolescentes bipolares apareció una correlación positiva entre cambio porcentual de GAF y la razón de Creatina/agua en CPFDLI y no significación en razón de colina/agua y NAA/agua.

*5.6.1.8.3. Análisis de la correlación del cambio porcentual de GAF con cambio de razón de neurometabolitos/agua por grupos diagnósticos.*

Se presentan los resultados del análisis en la Tabla 50.

**Tabla 50:** Correlación de cambio porcentual de GAF con cambio de razones de neurometabolitos/agua en CPFDLI por grupos diagnósticos.

Cambio porcentual GAF	CPFDLI Colina/agua	CPFDLI Creatina/agua	CPFDLI NAA/agua
Cambio Espectroscopía			
BIPOLAR	r=-0.14 p=0.61	<b>r=0.66</b> <b>p=0.002</b>	r=0.07 p=0.78
OTRAS PSICOSIS	r=-0.11 p=0.67	r=-0.26 p=0.34	r=-0.45 p=0.08
ESQUIZOFRENIA	r=-0.14 p=0.52	<b>r=-0.67</b> <b>p=0.001</b>	<b>r=-0.46</b> <b>p=0.03</b>
CONTROL	r=0.02 p=0.87	r=-0.03 p=0.80	r=-0.06 p=0.62

Estadístico: coeficiente de correlación rho de Spearman.

Nota: CPFDLI Córtex Prefrontal Dorsolateral Izquierdo. NAA: N-Acetyl-Aspartato.

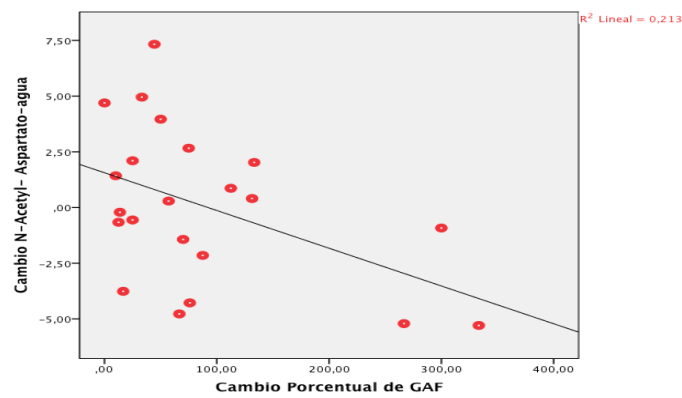
El cambio porcentual de GAF (mejoría de funcionamiento global) correlacionó de forma inversa y significativa con el cambio de la razón de NAA/agua y con el cambio de la razón de Creatina/agua en CPFDLI en los adolescentes con esquizofrenia.

En el grupo de adolescentes con trastorno bipolar apareció una correlación positiva entre el cambio porcentual de GAF (incremento) y el cambio de la razón Creatina/agua en CPFDLI.

En adolescentes con esquizofrenia la mejoría de funcionamiento global fue mayor en los que mostraron las razones de neurometabolitos/agua más distintas a controles (más patológicas).

En las Figuras 19 y 20 se observan algunas correlaciones explicadas anteriormente.

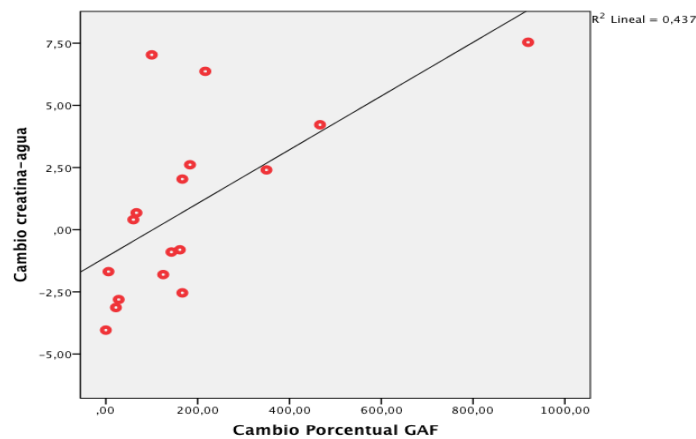
**Figura 19.** Correlación entre cambio porcentual de GAF y cambio de N-Acetyl-Aspartato/agua en adolescentes con esquizofrenia.



P=0,03

Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

**Figura 20.** Correlación entre cambio porcentual de GAF y cambio de N-Acetyl-Aspartato/agua en adolescentes con trastorno bipolar.



p=0,002

Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Antes de exponer los resultados de las correlaciones de la escala PANSS con las razones de neurometabolitos/agua medidos por espectroscopía, señalamos que el análisis se realizó mediante el cálculo de:

- Puntuaciones de las subescalas y puntuación total de la PANSS a la evaluación basal
- Puntuaciones de las subescalas y puntuación total de la PANSS a la evaluación a dos años.
- Media aritmética del valor de la subescalas y puntuación total en las dos mediciones.
- Cambio de las subescalas y puntuación total de la PANSS calculado como la diferencia entre la ratio neurometabolito/agua a dos años y la ratio de neurometabolito/agua basal. Se considera una medida de mejoría clínica.
- Cambio Porcentual de las subescalas y puntuación total de la PANSS calculado como la diferencia entre la ratio neurometabolito/agua a dos años y la ratio de neurometabolito/agua basal dividido por la ratio neurometabolito/agua basal y expresado en porcentaje. Se considera también una medida de mejoría clínica.

#### **5.6.2. Análisis de la correlación de la subescala de síntomas positivos de la PANSS con la razón de neurometabolitos /agua.**

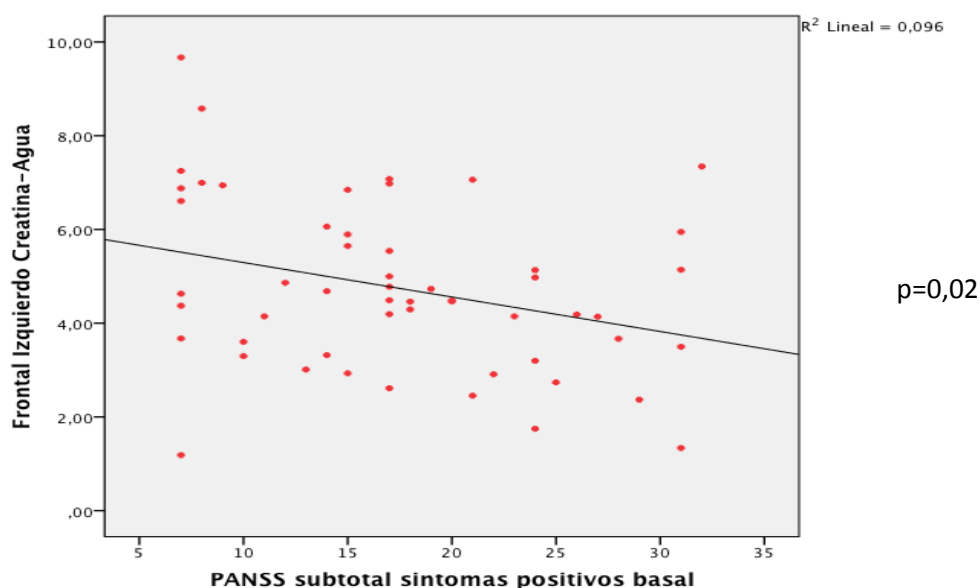
***5.6.2.1. Análisis de la correlación de la puntuación basal, a los dos años y media de subescala de síntomas positivos de la PANSS con razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años, el cambio longitudinal y porcentual en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.***

En la muestra de pacientes obtuvimos los siguientes resultados:

No se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre la subescala de síntomas positivos de la PANSS basal, la PANSS a dos años y la media entre ambas medidas de los adolescentes con psicosis con las razones de NAA/agua y Colina/agua a la evaluación basal, a los 2 años, al cambio ni al cambio porcentual de los neurometabolitos arriba mencionados.

Hubo correlación inversa y estadísticamente significativa entre subescala de síntomas positivos de la PANSS a la evaluación basal de los adolescentes con psicosis y la razón de Creatina/agua basal ( $r=-0.310$   $p=0.02$ ). Ver Figura 21.

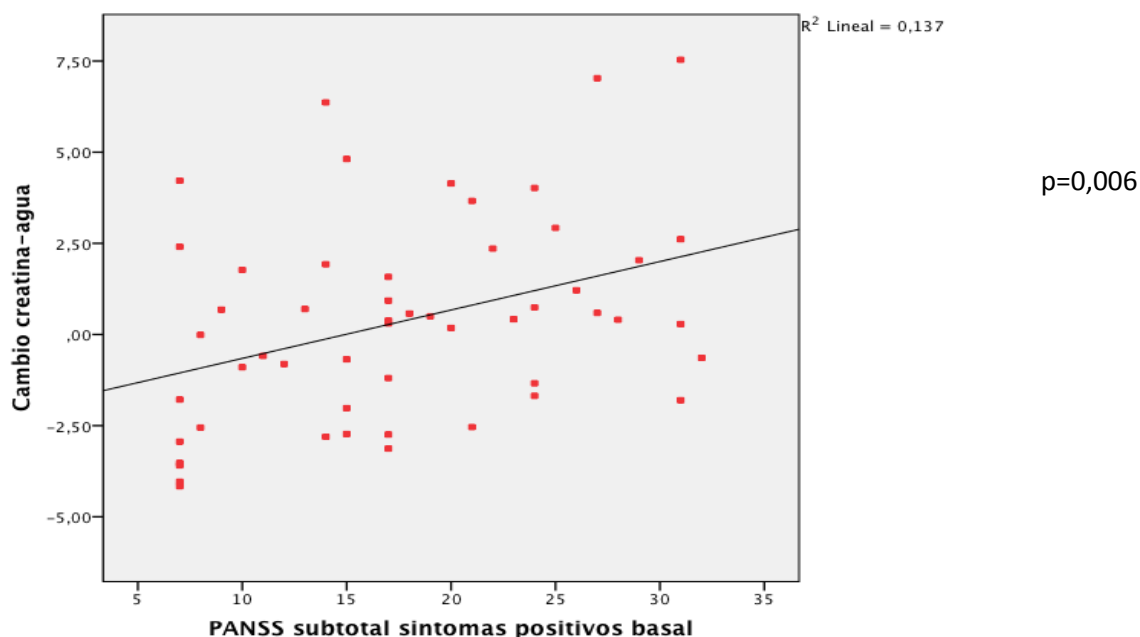
**Figura 21.** Correlación entre subescala de síntomas positivos de la PANSS a la evaluación basal de los adolescentes con psicosis y la razón de Creatina/agua basal.



Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Además, se obtuvo una correlación directa y estadísticamente significativa entre la subescala de síntomas positivos de la PANSS a la evaluación basal y el cambio de razón Creatina/agua a lo largo de 2 años ( $r=0.370$   $p=0.006$ ). Se muestra en la Figura 22.

**Figura 22.** Correlación entre la subescala de síntomas positivos de la PANSS a la evaluación basal y el cambio de razón Creatina/agua a los dos años.



Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Se halló una correlación directa y estadísticamente significativa entre la subescala de síntomas positivos a la evaluación basal y el cambio porcentual de Creatina/agua (Spearman  $r=0.321$   $p=0.019$ )

También existió una correlación directa y estadísticamente significativa entre la media de la subescala de síntomas positivos y el cambio de razón de Creatina/agua a los dos años de seguimiento ( $r=0.267$   $p=0.05$ ).

No hubo correlación estadísticamente significativa entre la media de síntomas positivos y cambio porcentual de Creatina/agua ( $r= 0.249$   $p=0.07$ ) ni con cambios porcentuales de NAA/agua ni de Colina/Agua.

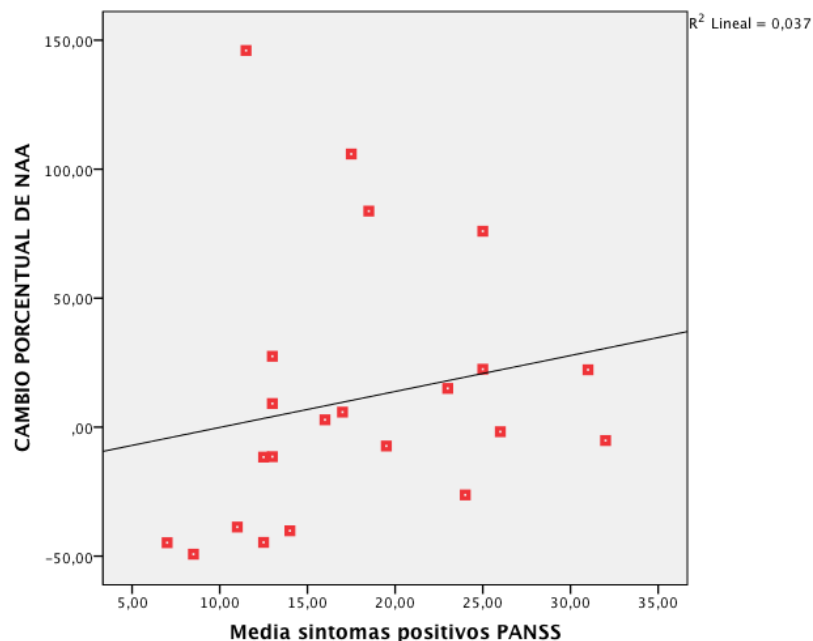
Por grupos diagnósticos destacan las siguientes correlaciones con significación estadística.



- En el grupo de otras psicosis la razón de *Creatina/agua* medida en la *espectroscopía basal* correlacionó de forma inversa con los síntomas positivos de la evaluación basal ( $r = -0,578$   $p=0.019$ ) y con la media de síntomas positivos ( $r = -0.625$   $p=0.010$ ). Además el cambio porcentual de la razón de *Creatina/agua* a los dos años correlaciona de forma directa con los síntomas positivos basales ( $r=0.601$   $p=0.0014$ ) y con la media de síntomas positivos ( $r=0.58$   $p=0.019$ ). En este mismo grupo de adolescentes psicóticos la razón de *NAA/agua* medida en la *espectroscopía basal* correlaciona de forma directa con síntomas positivos a la evaluación basal ( $r=0.536$   $p=0.032$ ).

- En el grupo de esquizofrenia el cambio porcentual de la razón de *NAA/agua* correlaciona de forma directa con los síntomas positivos a los 2 años ( $r=0,461$   $p=0.03$ ) y con la media de síntomas positivos ( $r=0.421$   $p=0.05$ ) como se observa en la Figura 23.

**Figura 23.** Grupo "Esquizofrenia". Correlación entre el cambio porcentual de la razón de N-Acetyl-Aspartato/agua y la media de síntomas positivos.



Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

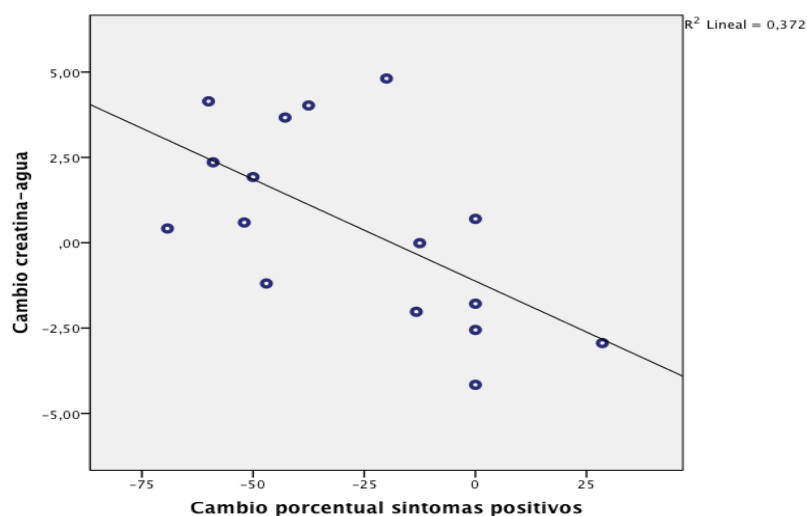
**5.6.2.2. Análisis de la correlación del cambio y cambio porcentual de la subescala de síntomas positivos de la PANSS con la razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años y al cambio en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.**

En el grupo de pacientes no se observó ninguna correlación estadísticamente significativa entre el cambio de subescala de síntomas positivos con las razones de neurometabolitos/agua basal o al cambio.

Por grupos diagnósticos destacamos las correlaciones con significación estadística:

En el grupo de *otras psicosis* (Figura 24) el cambio longitudinal de subescala de síntomas psicóticos positivos correlaciona de forma inversa con el cambio porcentual de Creatina/agua ( $r = -0.609$   $p = 0.047$ ) y con cambio porcentual de NAA/Agua ( $r = -0.60$   $p = 0.05$ ).

**Figura 24.** Grupo "Otras psicosis". Correlación entre el cambio porcentual de síntomas positivos y el cambio Creatina/agua.



$p = 0,047$

Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

En la variable cambio porcentual de la subescala de síntomas positivos en el grupo de pacientes, se halló una única correlación estadísticamente significativa: correlación inversa con cambio de Creatina/agua ( $r=-0.315$  y  $p=0.01$ ).

Por grupos diagnósticos las correlaciones que han resultado con significación estadística en esta variable fueron:

- En grupo de pacientes con *esquizofrenia* se halló correlación inversa con razón de Colina/agua basal ( $r=-0.455$   $p=0.05$ )
- En grupo de pacientes con *otras psicosis* se halló correlación inversa con cambio de razón Creatina/agua ( $r=-0.582$   $p=0.018$ )

### **5.6.3. Análisis de la correlación de subescala de síntomas negativos de la PANSS con la razón de neurometabolitos/agua.**

#### ***5.6.3.1. Análisis de la correlación de la puntuación basal, a los dos años y media de la subescala síntomas negativos de la PANSS con la razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años, al cambio longitudinal y porcentual en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.***

En el grupo de pacientes no hubo ninguna correlación estadísticamente significativa entre la subescala de síntomas negativos de la PANNS basal, a los dos años o la media de estos síntomas con las razones de NAA/agua, Creatina/agua, Colina /agua en la evaluación basal, en la evaluación a dos años, con el cambio o con el cambio porcentual de ratio de neurometabolito /agua.

Por grupos diagnósticos no se objetivó ninguna correlación estadísticamente significativa entre la puntuación basal, a los dos años y media de subescala de síntomas negativos con razón de neurometabolitos basal y a los dos años .

Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas e inversas en el grupo de pacientes con *trastorno bipolar* entre la media de síntomas negativos y

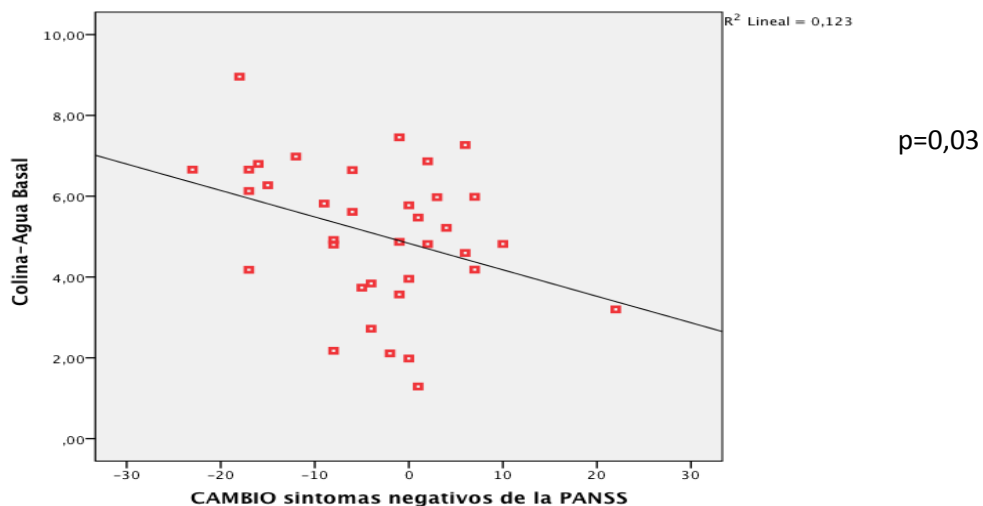
cambio longitudinal de la razón de Colina/agua ( $r = -0.729$   $p = 0.017$ ) y cambio porcentual de razón Colina/agua ( $r = -0.681$   $p = 0.03$ ) y cambio porcentual de razón NAA/agua ( $r = -0.606$   $p = 0.048$ ).

**5.6.3.2. Análisis de la correlación del cambio longitudinal y cambio porcentual de la subescala de síntomas negativos de la PANSS con la razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años, cambio longitudinal y porcentual en grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.**

En el *grupo de pacientes*, en la variable cambio longitudinal de la subescala de síntomas negativos de la PANSS destacamos los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- Correlación inversa con razón de Colina/agua a la evaluación basal ( $r = -0.351$   $p = 0.03$ ). Ver Figura 25.

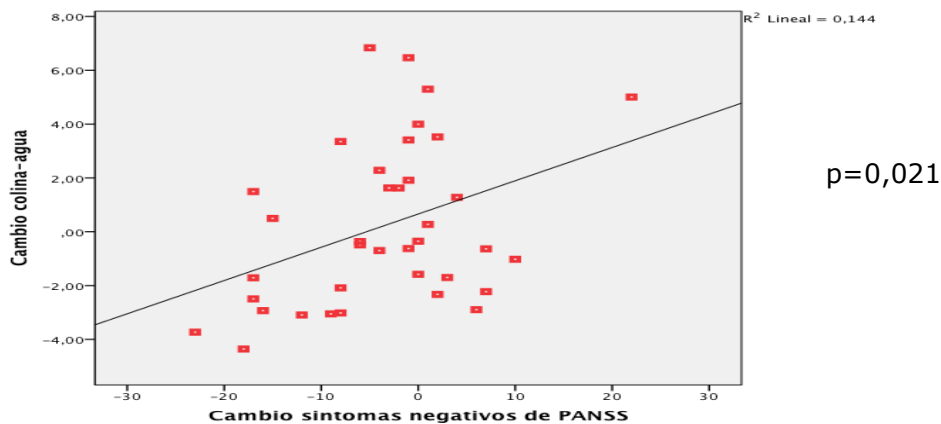
**Figura 25.** Correlación entre el cambio de subescala de síntomas negativos de la PANSS y la razón de Colina/agua a la evaluación basal.



Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Correlación directa con el cambio longitudinal de Colina/agua ( $r = 0.379$   $p = 0.021$ ). Ver Figura 26.

**Figura 26.** Correlación entre la subescala de síntomas negativos de la PANSS y el cambio longitudinal de Colina/agua.



Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Por grupos diagnósticos no se halló ningún resultado estadísticamente significativo.

En el grupo de pacientes no se halló ninguna correlación estadísticamente significativa en la variable cambio porcentual de la subescala de síntomas negativos.

Tampoco se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa por grupos diagnósticos con ninguna razón de neurometabolito/agua estudiada.

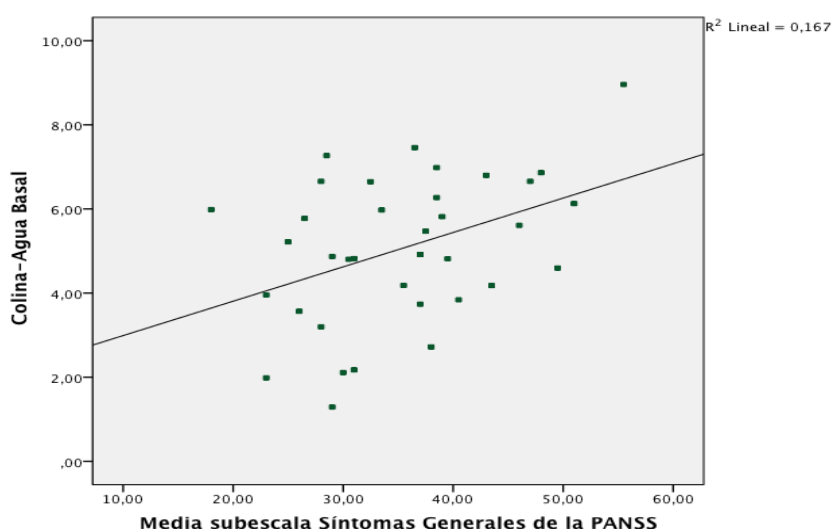
#### **5.6.4. Análisis de la correlación de la subescala de síntomas generales de la escala PANSS con razón de neurometabolitos/agua.**

##### ***5.6.4.1. Análisis de la correlación de las puntuaciones basales, a los dos años y media de la subescala síntomas generales de la PANSS con razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años , al cambio longitudinal y porcentual en grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.***

En el grupo de pacientes se obtuvieron las siguientes correlaciones significativas expresadas en Figuras 27 y 28:

- Correlación directa entre media de la puntuación de la subescala de síntomas generales con la razón de Colina/Agua a la evaluación basal ( $r=0.409$   $p=0.013$  ).

**Figura 27.** Correlación entre la subescala de síntomas generales de la PANSS y la razón de Colina/agua basal.

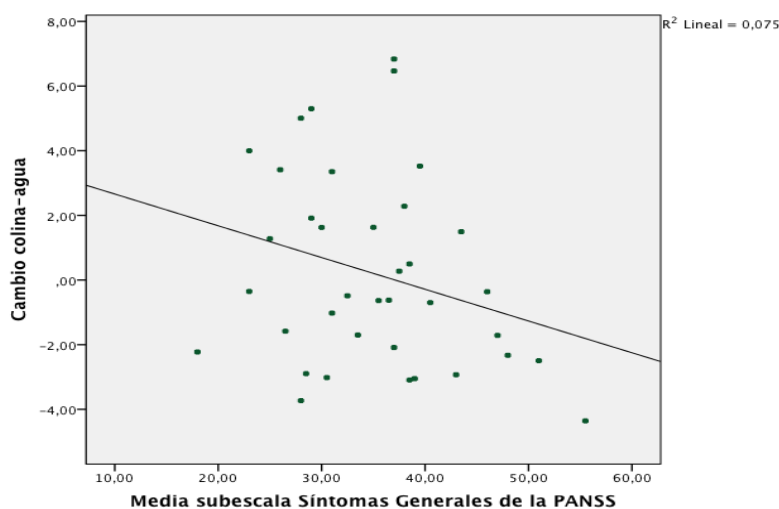


$p=0,013$

Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

- Correlación inversa entre media de subescala síntomas generales con el cambio longitudinal de la razón de Colina/Agua ( $r=-0.51$   $p=0.047$ ).

**Figura 28.** Correlación de la subescala de síntomas generales de la PANSS con el cambio longitudinal de la razón de Colina/agua.



$p=0,047$

Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Sin embargo, no se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre cambio porcentual de ningún neurometabolito estudiado y subescala de síntomas generales basales, a los dos años o media de la puntuación de la subescala.

Por grupos diagnósticos se hallaron los siguientes resultados:

En el subgrupo de pacientes con *trastorno bipolar* no se encontró ninguna correlación significativa entre la puntuación basal, a los dos años y media de la subescala de síntomas generales de la PANSS y la razón de neurometabolitos/agua en la evaluación basal, a los dos años, ni con el cambio longitudinal ni cambio porcentual de la razón de neurometabolitos durante los dos años de seguimiento.

En el subgrupo de pacientes con el diagnóstico de *otras psicosis* no se halló ninguna correlación significativa entre la puntuación basal y media de la subescala de síntomas generales de la PANSS y razón de neurometabolitos/agua medida en la evaluación basal (excepto una: ver más abajo), a los dos años, ni el cambio longitudinal ni cambio porcentual. La única correlación estadísticamente significativa en este subgrupo diagnóstico fue una correlación inversa entre la puntuación de subescala de síntomas generales de la PANSS a los dos años y la razón de Creatina/agua a la evaluación basal ( $r=-0.553$   $p=0.026$ )

En el subgrupo de pacientes con *esquizofrenia* no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa entre la puntuación basal y la media de la subescala de síntomas generales de la PANSS y la razón de neurometabolitos/agua en la evaluación basal, a los dos años, ni con los valores de cambio longitudinal ni con el cambio porcentual de neurometabolitos.

En este subgrupo de pacientes con esquizofrenia, se encontraron varias correlaciones estadísticamente significativas entre la puntuación de síntomas generales a los dos años y la razón de neurometabolitos/agua que detallamos a continuación:

- Correlación inversa con razón de NAA/agua basal ( $r=-0.449$   $p=0.041$ ).
- Correlación directa con el cambio de NAA/agua ( $r=0.492$   $p=0.024$  ).
- Correlación directa con el cambio porcentual de NAA/agua ( $r= 0,471$   $p=0.031$ ).

**5.6.4.2. Análisis de la correlación del cambio y cambio porcentual de la subescala síntomas generales de la PANSS con la razón de neurometabolitos/agua basal, a los dos años, al cambio longitudinal y porcentual en grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.**

En el *grupo de pacientes* se hallaron las siguientes correlaciones:

En la variable cambio de la subescala de síntomas generales de la PANSS se hallaron los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- Correlación inversa con la razón de Colina/agua en la evaluación basal ( $r=-0.371$   $p= 0.026$ ).
- Correlación directa con cambio de la razón de Colina/agua ( $r= 0.401$   $p= 0.014$ ).

En la variable de cambio porcentual de la subescala de síntomas generales de la PANSS se halló una correlación directa y estadísticamente significativa con:

- el cambio de Colina/agua ( $r=0.499$   $p=0.021$ ).
- el cambio porcentual de Colina/agua ( $r=0.511$   $p=0.026$ ).

El resto de correlaciones estudiadas no fueron significativas.

Por grupos diagnósticos hallamos los siguientes resultados:

En los grupos de pacientes con *trastorno bipolar y otras psicosis*, no se encontró ninguna correlación significativa entre el cambio y el cambio porcentual



de la subescala de síntomas generales de la PANSS y las razones de neurometabolitos/agua a la evaluación basal, a los dos años, ni con los valores del cambio longitudinal ni del cambio porcentual de neurometabolitos.

En el subgrupo diagnóstico de pacientes con *esquizofrenia* se hallaron dos correlaciones inversas y estadísticamente significativas entre el cambio de la subescala de síntomas generales de la PANSS y la razón de Creatina/agua ( $r=-0,555$   $p=0.026$ ) y Colina/agua ( $r=-0.538$   $p=0.047$ ) en la evaluación basal.

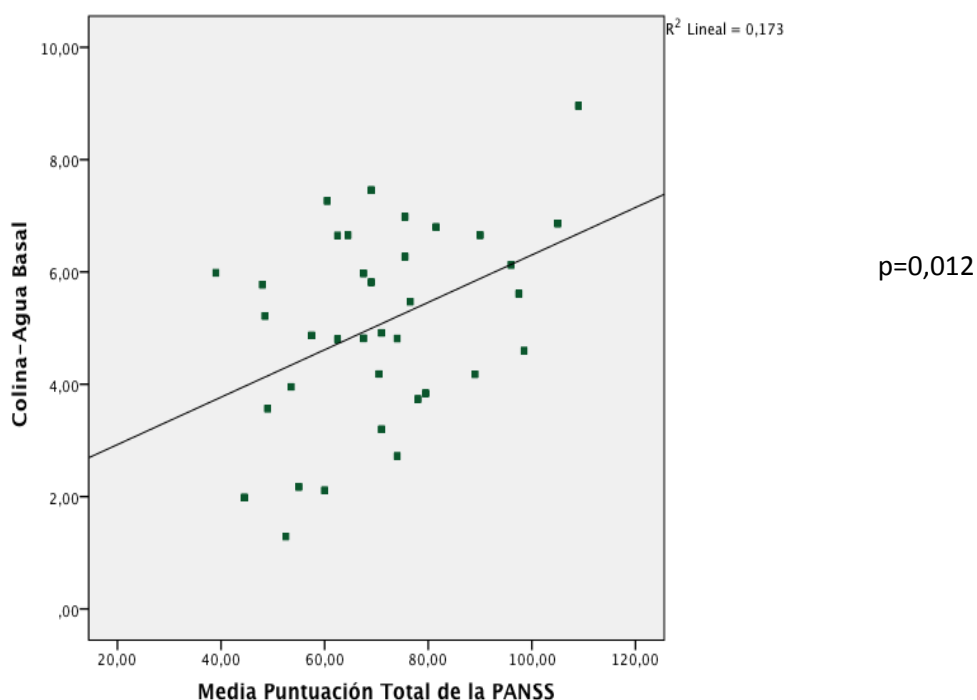
#### **5.6.5. Análisis de la correlación de la puntuación de la PANSS total con razón de neurometabolitos/agua.**

##### ***5.6.5.1. Análisis de la correlación de la puntuación basal, a los dos años y media de la escala PANSS total con la razón de neurometabolitos/agua en la evaluación basal, a los 2 años y el cambio longitudinal y porcentual en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.***

En el *grupo de pacientes* se encontraron dos correlaciones estadísticamente significativas:

- Correlación directa entre la puntuación total de la escala PANSS en la evaluación basal y la razón de Colina/agua en la evaluación basal ( $r=0.302$   $p=0.03$ ).
- Correlación directa entre la media de la puntuación total de la escala PANSS y la razón de Colina/agua en la evaluación basal ( $r=0.416$   $p=0.012$ ) (Figura 29).

**Figura 29.** Correlación entre puntuación media de la PANSS y la razón de Colina/agua en la evaluación basal.



Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman

Por grupos diagnósticos hallamos los siguientes resultados:

En el subgrupo de pacientes con *trastorno bipolar* no se encontró ninguna correlación significativa entre la puntuación total basal, a dos años y media de la escala PANSS y la razón de neurometabolitos/agua en la evaluación basal, a los dos años, ni con el valor del cambio longitudinal ni del cambio porcentual .

En el subgrupo diagnóstico de *otras psicosis* se halló una correlación inversa y estadísticamente significativa entre la puntuación total de la PANSS y la razón de Creatina/agua de la evaluación basal ( $r=-0.532$   $p=0.034$ ). El resto de correlaciones estudiadas no fueron estadísticamente significativas.

En el subgrupo diagnosticado de *esquizofrenia* se hallaron las siguientes correlaciones estadísticamente significativas:

- Correlación directa de la puntuación total de la PANSS a los dos años con cambio de NAA/agua ( $r=0.507$   $p=0.019$ ), con cambio de Colina/agua ( $r=0.433$   $p=0.05$ ), con cambio porcentual de NAA ( $r=0.486$   $p=0.025$ ) y con cambio porcentual de Colina ( $r=0.433$   $p=0.050$ ).
- Correlación inversa de la puntuación total de la PANSS a los dos años con la razón de NAA/agua basal ( $r=-0.517$   $p=0.017$ ).
- Correlación directa de la puntuación media de la PANSS con cambio de Creatina/agua ( $r=0.584$   $p=0.022$ ) y cambio Porcentual de Creatina/agua ( $r=0.548$   $p=0.038$ ).

El resto de correlaciones analizadas no fueron estadísticamente significativas.

**5.6.5.2. Análisis de la correlación del cambio longitudinal y cambio porcentual de la escala PANSS total con la razón de neurometabolitos/agua en la evaluación basal, a los dos años y al cambio longitudinal y porcentual en grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.**

En la variable cambio longitudinal de la escala total de la PANSS en el *grupo de pacientes* se hallaron los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- Correlación inversa con la razón de Colina/agua en la evaluación basal ( $r=-0.39$   $p=0.03$ ).
- Correlación directa con la razón de Colina/agua a los 2 años ( $r=0.38$   $p=0.005$ ).
- Correlación directa con cambio de Colina/agua ( $r=0.381$   $p=0.02$ ).

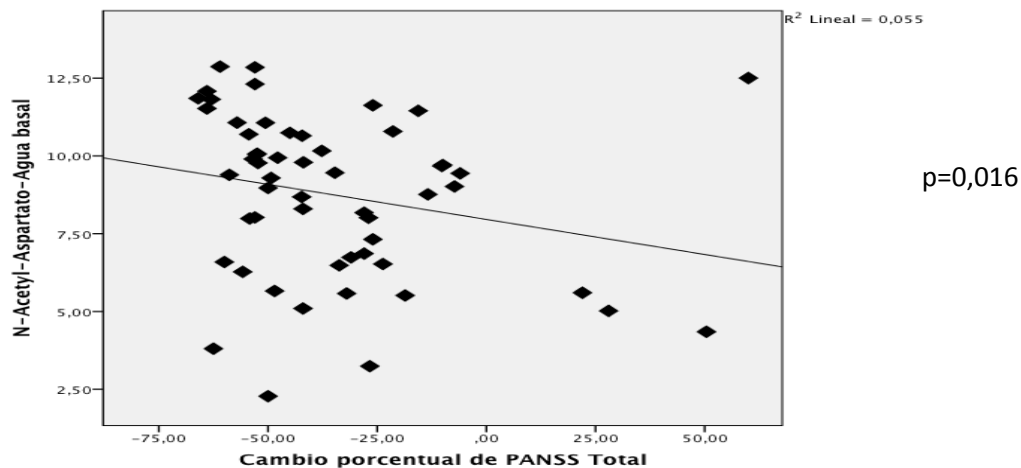
En esta misma variable, por grupos diagnósticos (trastorno bipolar, otras psicosis y esquizofrenia) no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa entre el cambio de la puntuación total de la PANSS y la razón de

neurometabolitos/agua en la evaluación basal, a los dos años ni con el cambio longitudinal ni con el cambio porcentual de la razón de los neurometabolitos estudiados.

En la variable cambio porcentual de escala total de PANSS se hallaron las siguientes correlaciones estadísticamente significativas en el grupo de pacientes:

- Correlación inversa con la razón de NAA/agua basal ( $r = -0,325$   $p = 0,016$ ) (Figura 30).

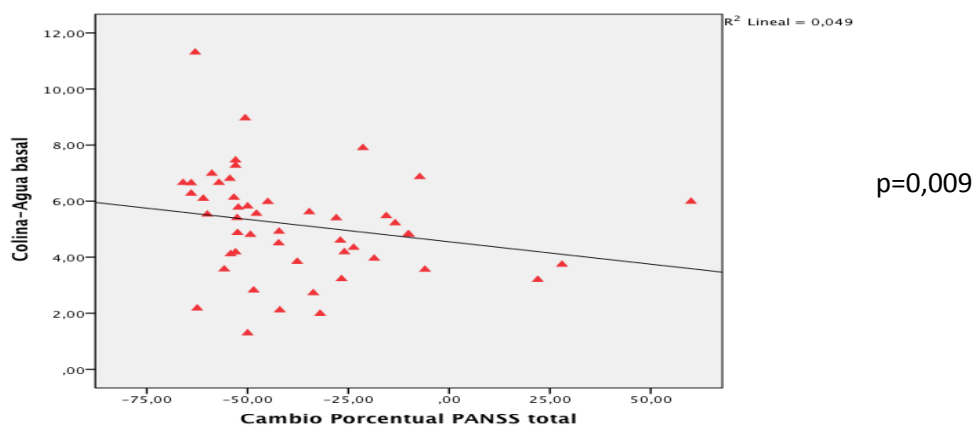
**Figura 30.** Correlación entre el cambio porcentual de PANSS total y la razón de N-Acetyl-Aspartato/agua en la evaluación basal.



Estadístico: Coeficiente de correlación rho de Spearman.

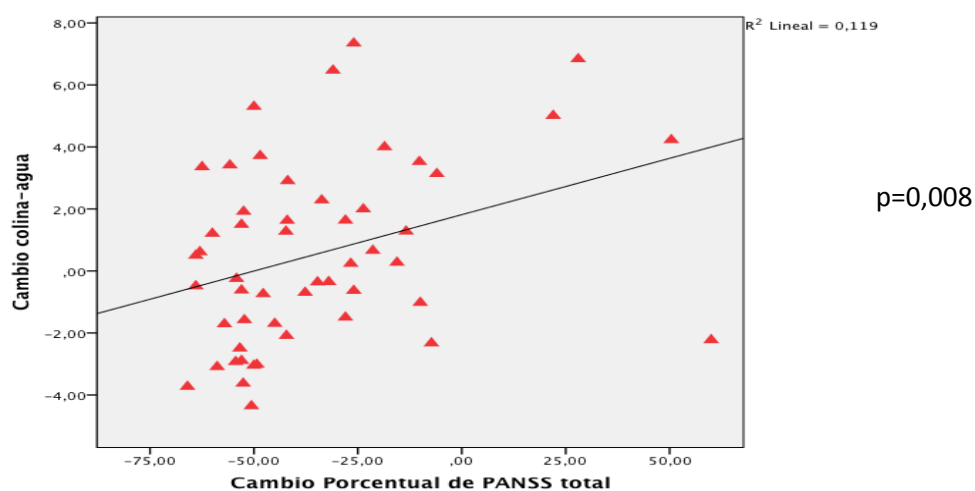
- Correlación inversa con la razón de Colina/agua basal ( $r = -0,369$   $p = 0,009$ ) (Figura 31)

**Figura 31.** Correlación entre el cambio porcentual de PANSS total y la razón de Colina/agua en la evaluación basal.



- Correlación directa con cambio de Colina/agua ( $r = 0.364$   $p = 0.008$ ) (Figura 32)

**Figura 32.** Correlación entre el cambio porcentual de la PANSS y el cambio de Colina/agua.



Por grupos diagnósticos se hallaron las siguientes correlaciones:

En el subgrupo diagnóstico de pacientes con *trastorno bipolar* no se halló ninguna correlación estadísticamente significativa entre el cambio longitudinal y porcentual de la puntuación total de la PANSS y las razones de neurometabolitos/agua basal, a los dos años o al cambio longitudinal o porcentual.

En el subgrupo de pacientes diagnosticados de *otras psicosis* hallamos varias correlaciones estadísticamente significativas entre el cambio porcentual de puntuación total de la PANSS con las siguientes razones de neurometabolitos/agua:

- Correlación inversa con razón de NAA/agua ( $r = -0.55$   $p = 0.025$ ) y con razón de Colina/agua ( $r = -0.574$   $p = 0.025$ ) ambas en la evaluación basal.
- Correlación directa con cambio de Colina/agua ( $r = 0.505$   $p = 0.046$ ).

En el subgrupo de pacientes con *esquizofrenia* encontramos las siguientes correlaciones estadísticamente significativas entre cambio porcentual de puntuación total de PANSS y los siguientes razones de neurometabolitos/agua:

- Correlación inversa con NAA/agua basal ( $r = -0.481$   $p = 0.027$ ) y con Colina/agua basal ( $r = -0.579$   $p = 0.009$ ).
- Correlación directa con cambio de NAA/agua ( $r = 0.43$   $p = 0.046$ ) y cambio de Colina/agua ( $r = 0.507$   $p = 0.019$ ).
- Correlación directa con cambio porcentual de NAA/agua ( $r = 0.429$   $p = 0.05$ ) y cambio porcentual de Colina/agua ( $r = 0.556$   $p = 0.013$ ).

#### **5.6.6. Análisis de la correlación de la razón de neurometabolitos/agua con la media de equivalentes de clorpromazina en el grupo de pacientes y por grupos diagnósticos.**

En el *grupo de pacientes* la media de equivalentes de clorpromazina correlacionó de forma estadísticamente significativa con los neurometabolitos en los diferentes momentos de evaluación y con el cambio longitudinal de neurometabolitos como se indica a continuación:

- Evaluación Basal:
  - Correlación directa con la razón de Colina/agua ( $r=0.349$   $p=0.037$ ).
  - Correlación directa con la razón NAA/agua ( $r=0.380$   $p=0.019$ ).
- Evaluación a 2 años:
  - Correlación directa con la razón de Creatina/agua ( $r=0.3165$   $p=0.023$ ).
- Cambio Longitudinal: No hay ninguna correlación significativa

Los resultados de las correlaciones de media de equivalentes de clorpromazina con neurometabolitos (basal, a dos años y cambio de ratio) por grupos diagnósticos son las siguientes:

En el subgrupo de pacientes con *trastorno bipolar* y con *esquizofrenia* no se halló ninguna correlación estadísticamente significativa con las razones de neurometabolitos de la evaluación basal o de los dos años ni con el cambio longitudinal.

En el subgrupo de pacientes diagnosticados de *otras psicosis* se hallaron las siguientes correlaciones estadísticamente significativas:

- La media de equivalentes de clorpromazina correlaciona de forma directa con Colina/agua ( $r=0.623$   $p=0.01$ ) y NAA/agua ( $r=0.62$   $p=0.009$ ) de la evaluación basal.
- La media de equivalentes de clorpromazina correlaciona de forma directa con Colina/agua ( $r=0.57$   $p=0.02$ ) y Creatina/agua ( $r=0.56$   $p=0.02$ ) de la evaluación a los dos años.





## **6. DISCUSSION**



El hallazgo principal de este trabajo es que se produce una evolución progresiva diferente en la concentración de N-Acetyl-Aspartato cerebral de los adolescentes con psicosis respecto a los adolescentes sanos a los dos años del inicio del trastorno psicótico. Mientras los adolescentes sanos incrementan la concentración de neurometabolitos, los adolescentes con psicosis, especialmente los que sufren esquizofrenia, no experimentan cambios significativos.

Esto parece indicar que después de un primer episodio psicótico cambia la trayectoria neuroquímica cerebral al menos a corto plazo.

A continuación se analizan los resultados derivados del presente trabajo en relación a las hipótesis planteadas para cada uno de los objetivos propuestos.

## **6.1. Evaluación al inicio del trastorno psicótico.**

### **6.1.1. Evaluación clínica**

Los resultados de las variables sociodemográficas del estudio de los pacientes adolescentes con primer episodio psicótico de menos de 6 meses de duración desde inicio del primer síntoma positivo, muestran que no existen diferencias en cuanto a edad, género, raza, años de educación o estatus socioeconómico entre los tres grupos diagnósticos (esquizofrenia, trastorno bipolar y otras psicosis).

Las variables clínicas estudiadas: funcionamiento social en la infancia, tratamiento psicofarmacológico recibido hasta el momento de la evaluación, semanas de hospitalización, estimación de cociente intelectual, lateralidad, escala de síntomas psicóticos y generales y funcionamiento global no muestran diferencias entre los grupos diagnósticos al inicio del trastorno psicótico.

El grupo de pacientes adolescentes con psicosis constituye un grupo demográfica y clínicamente homogéneo.

Esta homogeneidad junto con los criterios de inclusión en el estudio (edad y tiempo de evolución del trastorno psicótico) permite eliminar una limitación metodológica presente en algunos estudios de resonancia magnética

espectroscópica en los que se incluyen pacientes con diferentes edades, estadio clínico y nivel de gravedad de la enfermedad psicótica (Bustillo y cols., 2008).

El diagnóstico definitivo, realizado mediante entrevista semi-estructurada K-SADS por psiquiatras expertos, se estableció a los dos años de evolución para evitar errores debidos a la baja estabilidad diagnóstica en los adolescentes con primer episodio psicótico, especialmente para el grupo diagnóstico de "otras psicosis". En un estudio con parte de la muestra de esta tesis –estudio CAFEPS– se concluyó que la estabilidad diagnóstica global a los dos años es del 63,9%, siendo los trastornos bipolares y los del espectro de la esquizofrenia los diagnósticos más estables y los trastornos depresivos con síntomas psicóticos y las psicosis no especificadas los menos estables. Los autores recomiendan realizar un seguimiento longitudinal antes de proceder al diagnóstico definitivo en los primeros episodios psicóticos de inicio precoz (Castro-Fornieles y cols., 2011).

#### **6.1.2. Evaluación de los neurometabolitos**

*En nuestro trabajo no hemos podido hallar diferencias en la evaluación inicial en las razones de NAA/agua, Creatina/agua y Colina/agua del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo (CPFDLI) entre los grupos de adolescentes con psicosis (esquizofrenia, bipolar y otras psicosis) .*

Teniendo en cuenta la edad temprana, el corto tiempo de evolución del trastorno hasta la evaluación y la similitud clínica a la presentación del trastorno (semanas de hospitalización, funcionamiento global, síntomas positivos, negativos y generales) de todos nuestros pacientes, este resultado puede interpretarse como que existe homogeneidad biológica cerebral –medida como la razón de neurometabolitos/agua en CPFDLI– en los estadios iniciales de los primeros episodios psicóticos del adolescente.

Este resultado es similar al hallado por Woods y cols., 2003 , que tampoco encuentra diferencias en NAA/Colina, NAA/Creatina y Colina/Creatina en el CPFDLI entre trastornos esquizofreniformes o esquizofrenia y psicosis afectiva en una muestra de 56 adultos jóvenes con primer episodio psicótico con medicación en el

momento de la evaluación. La comparación con nuestros resultados puede estar comprometida dado que los autores no precisan el tiempo de evolución del trastorno y además los diagnósticos de este estudio son menos específicos que en nuestra muestra.

Sin embargo, el resultado obtenido en la tesis contrasta con el de un estudio de una muestra de pacientes adolescentes con primer episodio psicótico (Zabala y cols., 2007) que encuentra menor razón de NAA/agua en pacientes con esquizofrenia y con diferencia significativa respecto a psicosis no esquizofrénicas medido en CPFDLI. La técnica espectroscópica en el estudio referido es idéntica a la presentada en este trabajo, y aunque la RME de nuestra muestra de pacientes se ha realizado en 5 centros distintos, cuando se tiene en cuenta la variable centro tampoco se encuentran diferencias en los neurometabolitos entre grupos de pacientes en la evaluación basal. Por otro lado, aunque la población de primeros episodios psicóticos de inicio adolescente que hemos estudiado es aún poco numerosa, la muestra de adolescentes con esquizofrenia de nuestro trabajo es tres veces mayor a la del trabajo mencionado.

Al comparar los grupos de pacientes y los controles sanos en la evaluación basal no encontramos diferencias en edad, género, raza, años de educación y status socioeconómico de los padres, por lo que constituye un adecuado grupo de comparación. Existen diferencias en C.I. estimado con mayor puntuación para los controles. La estimación de C.I. se realizó entre las 4 y 8 semanas después del diagnóstico de episodio psicótico; en la mayoría de casos aún con sintomatología activa y tratamiento farmacológico a dosis elevadas, por lo que el rendimiento cognitivo del adolescente con psicosis en estas condiciones ha podido ser inferior. El retraso mental es uno de los criterios de exclusión de ambos estudios de los que procede la muestra de esta tesis.

En la muestra poblacional de esta tesis también se hallaron diferencias en el PAS social de la infancia con mayores dificultades en la adaptación social en el grupo de adolescentes con esquizofrenia, no en el psicosis no esquizofrénica,

respecto al grupo de los adolescentes sanos. En un trabajo con una muestra superior a la nuestra de pacientes y adolescentes sanos de uno de los estudios de esta tesis -CAFEPS- se obtuvo un hallazgo similar (Paya y cols., 2013).

Al comparar adolescentes con primer episodio psicótico con adolescentes sanos -también por grupos diagnósticos- no hallamos diferencias en las razones de NAA/agua , Colina/agua y Creatina/agua del CPFDLI. Tampoco podemos demostrar diferencias al comparar el grupo de adolescentes con esquizofrenia con adolescentes bipolares o con adolescentes sanos. Recordemos que son pacientes adolescentes (edad media de 15.80) , con reducido tiempo de evolución (media 3.3 meses) y de exposición a antipsicóticos (media 9.9 semanas).

*Por tanto, no pudimos demostrar diferencias entre adolescentes de diferentes grupos diagnósticos de primer episodio psicótico de corta evolución, ni entre ellos con adolescentes sanos en las razones de NAA, colina o Creatina con agua medidos en CPFDLI al inicio del trastorno psicótico.*

Este hallazgo puede reflejar que los circuitos neuronales –medidos como concentración de metabolitos en CPFDLI- permanecen casi intactos en esta fase inicial de los trastornos psicóticos de inicio en la adolescencia, lo cual puede cambiar en estadios más avanzados de la enfermedad. La observación clínica podría apoyar esta posibilidad al demostrar que hasta un 80% de primeros episodios tienen una buena respuesta a tratamiento (Robinson 1999) y que la respuesta al tratamiento disminuye a lo largo del curso de la enfermedad (Lieberman et al 1996).

Las revisiones sistemáticas de estudios de resonancia magnética espectroscopica en psicosis (la mayoría transversales), muestran evidencia de reducción de NAA en lóbulos frontales, tálamo e hipocampo de pacientes con esquizofrenia crónica principalmente pero también en primeros episodios psicóticos (Steen y cols., 2005, Brugger y cols., 2011, Schwerk y cols., 2013).

Respecto a CPFDL, la mayoría de estudios también describen una reducción de NAA en primeros episodios y en esquizofrenia crónica, pero con resultados más

evidentes en esquizofrenia crónica, implicando por tanto, un descenso progresivo de los niveles de NAA a lo largo de la enfermedad. Otro hallazgo consistente que muestran las revisiones es la casi ausencia de cambios en Colina en casi todas las áreas cerebrales estudiadas.

Tomado en conjunto, puede afirmarse que aunque la reducción de NAA se da en primeros episodios y en crónicos, la tendencia general es a una reducción progresiva en todas las áreas cerebrales en los pacientes crónicos.

Sin embargo, consistente con nuestros resultados, varios estudios de pacientes adultos jóvenes con primeros episodios psicóticos no hallan disminución de la razón o de valores absolutos de NAA, Colina o Creatina en lóbulos frontales respecto a controles (Thebergé y cols., 2002, Wood y cols., 2003, Tebartz y cols., 2005, Molina y cols., 2005, Jensen y cols., 2006, Galinska y cols., 2009; He y cols., 2012, Goto y cols., 2011).

El estudio de Thebergé y cols., (2002) con scanner de 4T no encuentra diferencias en la concentración de NAA respecto a controles en córtex cingulado anterior y tálamo en una muestra de pacientes (edad media 21 años y 20 meses de duración de la enfermedad) con esquizofrenia naïve a fármacos.

El estudio de Tebartz y cols. (2005), con scanner 2T no encuentra diferencias en la concentración de NAA en córtex prefrontal dorsolateral y temporal medial de adultos jóvenes con esquizofrenia con episodio semi-agudo (tiempo de evolución 5.3 años) y con tratamiento farmacológico respecto a controles sanos.

Ambos estudios encuentran incrementos de Glutamato en esas áreas. El hecho de hallar el NAA normal con incrementos de índices glutamatérgicos puede indicar diferencias en poblaciones de estudio (ej. tiempo de evolución), en área de interés de la resonancia, o relativas a la técnica espectroscópica.

El estudio de Wood y cols., (2003) con una amplia muestra de pacientes con primer episodio psicótico (ver características arriba) y usando scanner 1.5T tampoco encuentra diferencias entre pacientes y controles sanos en ninguna razón

de metabolito ( NAA/Creatina, Colina/Creatina y NAA/Colina) en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y área temporal medial.

En el estudio caso-control de Molina y cols., (2005) con 16 pacientes adultos jóvenes con psicosis de inicio reciente (tiempo de evolución entre 1.8-0.6 años) tampoco encuentra diferencias entre pacientes y controles sanos en la razón de NAA/Creatina y Colina/Creatina en córtex prefrontal dorsolateral de ambos hemisferios estudiada con scanner 1.5T.

El estudio de Ohrmann y cols., (2007) con scanner 1.5T tiene interés porque compara pacientes adultos jóvenes en diferentes estadios clínicos y controles: 15 pacientes con primer episodio psicótico naïve a tratamiento farmacológico y con media de 27 meses de evolución, 20 pacientes con esquizofrenia crónica y 20 adultos sanos pareados en edad y estatus socioeconómico. Estos autores hallan reducción de NAA en córtex prefrontal dorsolateral en los pacientes con esquizofrenia crónica y no en los que sufren un primer episodio. Los pacientes con primeros episodios solamente muestran disminuida la Creatina y fosfoCreatina comparados con controles. Los pacientes crónicos también tienen reducidas las concentraciones de Colina y Creatina.

Este último estudio, aún en pacientes más mayores y con más tiempo de evolución, presenta resultados similares a nuestro estudio respecto a variaciones en NAA en córtex prefrontal dorsolateral de los pacientes con primer episodio psicótico. Dificulta la comparación que analizan las concentraciones de NAA normalizada con sustancia gris y expresada en unidades institucionales, a diferencia del estudio que presentamos que fue expresada como razón normalizada con agua.

Jensen y cols.,(2006), tampoco encuentran diferencias en niveles de metabolitos en sustancia gris ni blanca de lóbulo temporal o fronto-temporal medido con scanner de mayor resolución (4T) en 12 pacientes con primer episodio psicótico diagnosticado de esquizofrenia respecto a 11 controles sanos.

Posteriormente, Galinska y cols.,(2009) en una muestra de 30 pacientes adultos jóvenes con esquizofrenia tratados con fármacos antipsicóticos (media de



56 días) y tiempo de psicosis no tratada de 10 semanas, tampoco encuentran diferencias en las determinaciones de NAA/Creatina, NAA/agua, Colina/Creatina, Colina/agua, Glutamato+glutamina/Creatina, Glutamato+glutamina/agua, myo-inositol/Creatina, myo-inositol/agua y Creatina/agua medidas con scanner 1,5T en lóbulo frontal, temporal y tálamo, respecto a 19 controles sanos pareados por edad.

Dos estudios recientes, que estudian áreas frontales con scanner de mayor resolución que el nuestro en pacientes con primer episodio psicótico, hallan resultados similares a nuestro trabajo.

He y cols. (2012) no encuentran diferencias entre 63 pacientes con primeros episodios psicóticos naïve de fármacos con edad de 23.9 (d.t. 8.48) años y tiempo de evolución de 8.38 (d.t. 12.33) meses comparado con 63 controles sanos pareados por edad, género y nivel educativo, en las concentraciones de NAA/Creatina, Colina/Creatina, myo-inositol/Creatina y NAA/Colina estudiados en sustancia blanca de lóbulos frontales de ambos hemisferios con scanner 3T.

Otro reciente estudio con scanner 3T de adolescentes con primer episodio psicótico, tampoco encuentra diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y controles en NAA/Creatina o NAA/Colina en la región frontal dorsolateral izquierda aunque si reducción en esas razones de neurometabolitos en ganglios basales izquierdo y lóbulo parieto-temporal medio (Goto y cols., 2011).

Comparado con otros estudios publicados que incluyen pacientes adolescentes (no exclusivamente) con primer episodio psicótico (Brugger 2011), la duración de la enfermedad antes de la evaluación basal es más reducida en nuestra muestra y también la exposición a tratamiento antipsicótico (media 9.9 semanas), lo cual evita factores de confusión para la interpretación de los resultados de la resonancia magnética espectroscópica de primeros episodios psicóticos.

Todos los estudios referidos investigan poblaciones de pacientes adultos o combinación de pacientes adolescentes y adultos. Existen, sin embargo, pocos estudios con muestras exclusivas de primeros episodios psicóticos en niños y/o

adolescentes, lo que constituye un aspecto muy original y específico de nuestro diseño.

En estudios en esta población más joven se ha informado de reducciones de razón de NAA/fosfocreatina +Creatina en la sustancia blanca prefrontal izquierda (Brooks y cols., 1998), córtex prefrontal medial (Thomas y cols.,1998, Cecil y cols., 1999) y en córtex prefrontal bilateral (Bertolino y cols.,1998).

También se ha informado de reducción de NAA (mmol/Kg) en el córtex dorsolateral prefrontal izquierdo medido con scanner 1.5 T de 8 adolescentes de edad media de 17.5 (2.1) años con primer episodio psicótico y con edad media de inicio del trastorno de 15.5 (1.82) años (Stanley y cols., 2007). En este estudio debemos señalar que, a diferencia de nuestro trabajo, la evaluación de los pacientes se realiza como media 2 años más tarde del inicio del trastorno, lo cual puede no hacer comparables ambas evaluaciones iniciales.

Asimismo se halló reducción de NAA/agua en adolescentes con esquizofrenia respecto a controles y a otras psicosis en la muestra de Zabala et al 2007, cuyas características han sido referidas anteriormente.

Sin embargo, nuestros resultados están en concordancia con otros estudios en población infanto-juvenil. Así, O'Neill (2004) en una muestra de 11 niños y adolescentes de edad media de 12.3 (3.8) años con primer episodio psicótico comparada con grupo control sano, no encuentra reducción de los niveles de NAA (valores absolutos) en el córtex prefrontal, aunque si halla disminución de NAA en el tálamo de los varones con esquizofrenia y también incremento de Creatina+fosfoCreatina en córtex cingulado anterior superior e incremento de colina en cingulado superior, córtex frontal y cabeza de caudado.

Otro estudio en 28 pacientes de edad infanto-juvenil ( $14.1 \pm 3.0$  años) pero con tiempo de evolución prolongado ( $3.4 \pm 3.1$  años), mide el "NAA total" (N-acetyl-aspartato + N-acetyl-aspartyl-glutamato) en el gyrus frontal inferior, medio y superior en ambos hemisferios (áreas del lenguaje) con scanner 1.5T. No halla

diferencias en la concentración de NAA total entre pacientes y controles, en ningún área ni hemisferio estudiado (Seese y cols., 2011).

Respecto al análisis de los neurometabolitos por resonancia magnética espectroscópica de los pacientes con trastorno bipolar:

*En nuestro trabajo no hallamos diferencias en las razones de metabolitos (NAA, Creatina, Colina) con agua en los trastornos bipolares respecto a controles y a otros diagnósticos de psicosis en la evaluación basal.*

Las escasas investigaciones que estudian a niños y adolescentes con trastornos bipolares con resonancia espectroscópica y lo comparan con controles sanos informan de reducción de NAA y NAA/Creatina en córtex prefrontal dorsolateral (izquierdo: Sassi y cols., 2005 y Olvera y cols., 2007, derecho: Chang y cols., 2003, e izquierdo en sustancia blanca: Caetano y cols., 2011).

En el estudio de Caetano y cols., aunque la edad de los pacientes es de 13.2 años (2.9) la duración de la enfermedad es mucho más prolongada (47.7 meses d.t. 30.4) que en nuestro estudio y debe señalarse que sólo encuentra disminución de NAA, Creatina+fosfocreatina y glicerofosfocolina + fosfocolina en sustancia blanca y no en sustancia gris del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo. Además mide metabolitos absolutos y en nuestro estudio se mide razón de metabolito con agua.

En una de las primeras investigaciones con resonancia magnética espectroscópica en niños (10 niños de 6-12 años) bipolares se encontró elevación de la razón Glutamato/Glutamina en lóbulos frontales y ganglios basales respecto a controles pero los niveles de NAA/Creatina y Colina/Creatina fueron similares a controles en lóbulo frontal, temporal y ganglios basales (Castillo y cols., 2000).

Los estudios de trastornos bipolares en población adulta también muestran resultados muy heterogéneos. Varios autores no encuentran alteraciones de NAA en cíngulo anterior (Amaral y cols., 2006, Scherk y cols., 2009, Shahana y cols., 2011) o córtex prefrontal (Bertolino y cols., 2003, Frey y cols., 2007) y otros

encuentran disminución de NAA en córtex cingulado anterior, hipocampo o ganglios basales de los pacientes con trastorno bipolar (Yigiz-Yesiloglu y cols., 2006, Cappizano y cols., 2007, Malhi y cols., 2007).

Es más, dos estudios con muestras pequeñas de adultos encuentran incremento de NAA en región prefrontal dorsolateral de pacientes con depresión bipolar (Patel y cols., 2008) y en pacientes bipolares de ciclo rápido (Michael y cols., 2009).

La ausencia de diferencias en los niveles de Colina en el grupo de adolescentes bipolares respecto a los controles que hemos encontrado en nuestro estudio coincide con resultados previamente publicados (Bertolino y cols., 2003). Aunque algunos estudios han referido incrementos de colina en córtex cingulado anterior o ganglios basales de pacientes bipolares (Yigiz-Yesiloglu y cols., 2006).

### **6.1.3. Analisis de las limitaciones metodológicas de los estudios de resonancia magnética espectroscópica.**

Existen varias limitaciones metodológicas en los estudios de resonancia magnética espectroscópica de psicosis, especialmente, en la población infanto-juvenil, lo cual hace los resultados aún controvertidos, especialmente al inicio del trastorno psicótico. Repasamos brevemente las que afectan directamente a los estudios en esta población y por tanto a la dificultad para comparar nuestros resultados:

1. *Tamaño de las muestras:* el tamaño muestral es un importante factor que afecta a la validez de los resultados, dado que las muestras pequeñas pueden empeorar los efectos de los factores de confusión. En nuestro trabajo la muestra total de pacientes con primer episodio psicótico es relativamente grande lo que proporciona robustez a los resultados, sin embargo los grupos diagnósticos resultan con tamaños muestrales más reducidas.

2. *Variabilidad de edad de los pacientes de la muestra.* Muchos estudios abarcan amplios rangos de edad. La edad de los pacientes puede ser un factor de confusión potencial, dado que sabemos que la concentración de NAA disminuye con la edad (Angelié y cols., 2001, Maudsley y cols., 2009). Los hallazgos pueden ser confusos si se incluyen pacientes infantiles, adolescentes y adultos en la misma muestra. Sin embargo, en nuestro estudio la edad es homogénea entre los pacientes y entre ellos y el grupo control, lo cual da robustez a nuestros resultados.

3. *Comparar resultados de pacientes en distintos estadios clínicos o con diferentes tiempos de evolución clínica.* Sabemos que los cambios dopaminérgicos ocurren en las fases agudas de la enfermedad y dada la relación del sistema dopaminérgico y glutamatérgico (Tost y cols., 2010), se puede plantear la hipótesis que los niveles de NAA, Glutamato y Glutamina cambien con la etapa clínica. Consideramos esencial homogeneizar las muestras de pacientes por estadio clínico y por tiempo de evolución para distinguir *cuándo es el momento en que se produce el cambio de NAA*: en la fase prodrómica o de riesgo, al inicio de la sintomatología, a lo largo de la evolución o incluso ya aparece en familiares no afectados por el trastorno. Todos nuestros pacientes se hallan en un estadio agudo e inicial del trastorno, esta homogeneidad es una fortaleza de este estudio.

Los adolescentes incluidos en este estudio han estado enfermos durante poco tiempo cuando son evaluados, por lo que es posible sugerir que aún no sufren las alteraciones neurometabólicas halladas en pacientes con psicosis con más tiempo de evolución.

4. *El diagnóstico añade variabilidad e incrementa la heterogeneidad.* Es preferible que se realice una estratificación de la muestra según el diagnóstico tras un tiempo de seguimiento para limitar las dificultades en la

estabilidad diagnóstica de algunos tipos de trastorno psicótico como hemos referido anteriormente.

5. *Exposición a antipsicóticos*: Es menos probable en niños y adolescentes. Una reciente revisión sistemática indica, que aunque aún existe controversia, los antipsicóticos podrían actuar incrementando los niveles de NAA en algunas áreas cerebrales (lóbulos frontales y tálamo) especialmente en períodos cortos de observación, aunque este fenómeno se objetiva con menos intensidad en períodos de observación largos (Szulc y cols., 2013). El tratamiento antipsicótico puede modificar los resultados de la resonancia magnética espectroscópica.
6. *Adquisición e interpretación de la imagen*: Algunos factores relativos a la adquisición e interpretación del espectro como la determinación de los neurometabolitos (normalizados con Creatina, Colina, agua o bien concentraciones absolutas de metabolito), así como la localización, tamaño y composición tisular del voxel pueden modificar los resultados. Una de las cuestiones más controvertidas es el uso de la razón de NAA con Colina o Creatina porque muchos autores dudan de su valor informativo. Aunque tienen buena validez intrasujeto, algunos autores han alertado de las diferencias en concentración de Colina y Creatina en condiciones patológicas respecto a controles sanos que no haría conveniente su uso como normalizadores de la NAA (Abbott & Bustillo, 2006). Además, en algunos trabajos iniciales (Lim y cols., 1998 y Bartha y cols., 1999) se sugirió que la reducción de NAA/Creatina en esquizofrenia se restringía a la sustancia blanca o a un voxel con elevado contenido en sustancia blanca. Posteriormente otros autores (Jensen y cols., 2006) sugieren que las diferencias en el contenido de sustancia gris y blanca en algunos estudios puede contribuir a la varianza de la literatura por la diferente concentración de neurometabolitos en una y otra sustancia.

Por otro lado, los efectos observados en las razones pueden ser

atribuibles al numerador o al denominador. Por ejemplo, Wood que observa incremento de NAA/Creatina en esquizofrenia atribuye el efecto al hipometabolismo que reduce la Creatina y no a un incremento del NAA.

Son más frecuentes los resultados similares a los nuestros en estudios que determinan los metabolitos en valores absolutos (Bartha y cols., 1997; Sigmundsson y cols., 2003, Bustillo y cols., 2010).

EL echo time (TE) afecta al tiempo de relajación de los tejidos, lo cual significa que la disminución de neurometabolitos observada en algunos estudios puede ser debida al tiempo de relajación más que a alteraciones en la concentración de NAA. Se recomiendan echo time cortos que proporcione señales más altas de noises ratio (SNR) y que detectan de forma más precisa la alteración de los metabolitos (Tunc-Skarka y cols., 2009).

En cuanto a la localización del voxel, las alteraciones en NAA pueden ser regionales, progresivas y escalonadas, pudiendo comenzar en áreas determinadas como ganglios basales o lóbulos parietales y extenderse progresivamente a áreas frontales como señalan algunos autores (Goto y cols., 2011). Según los resultados de nuestros pacientes, los cambios no habrían alcanzado el área estudiada (CPFDLI ) en el momento de la evaluación inicial.

A la luz de los resultados y las limitaciones metodológicas expuestas, la reducción de la concentración de neurometabolitos en áreas del córtex prefrontal en primeros episodios de inicio en la adolescencia medido al inicio del trastorno parece aún controvertida en la literatura científica.

*En resumen, con los resultados del estudio no podemos confirmar la hipótesis de que existan alteraciones de los neurometabolitos en los adolescentes con psicosis en este momento inicial de la enfermedad comparados con adolescentes sanos.*

Si la alteración en los metabolitos significa una alteración de la integridad neuronal, nuestros resultados implican que los circuitos neuronales aún no han sido alterados en el CPFDLI de los adolescentes con primer episodio psicótico de corta evolución.

La mayoría de estudios en CPFDL en pacientes crónicos parecen confirmar la alteración de los metabolitos pero no está claro cuando ocurren y si evidencian una progresión del trastorno o si está relacionado con los tratamientos seguidos por los pacientes.

Los cambios dinámicos en los metabolitos a lo largo del curso de la enfermedad podrán ser identificados por el análisis longitudinal de este trabajo.

## **6.2. Evaluación a los 2 años. Análisis Longitudinal.**

El análisis longitudinal en pacientes y adolescentes sanos permite conocer y demostrar el dinamismo clínico y neurometabólico de la psicosis de inicio en la adolescencia y la evolución neurometabólica cerebral de los adolescentes sanos.

### **6.2.1. Evaluación a los 2 años: síntomas clínicos.**

En nuestro trabajo la *evolución clínica a los 2 años* es diferente en los grupos diagnósticos. Los pacientes con esquizofrenia tienen peor evolución en síntomas negativos, psiquiátricos generales y totales (suma de generales, positivos y negativos) respecto a bipolares y otras psicosis. Sin embargo, la evolución de los síntomas positivos es similar en todos los grupos diagnósticos en este período de tiempo.

El nivel de funcionamiento general también es peor en el subgrupo de pacientes con esquizofrenia respecto a bipolares y otras psicosis.



Globalmente el subgrupo de esquizofrenia presenta peor estado clínico a los dos años que el de pacientes con trastorno bipolar y el que sufre otras psicosis, lo cual sugiere un peor curso clínico a corto plazo en la esquizofrenia de inicio adolescente respecto a otras psicosis iniciadas a esa misma edad.

#### **6.2.2. Evaluación a los 2 años y análisis longitudinal: neurometabolitos cerebrales.**

No podemos demostrar ninguna diferencia significativa entre grupos diagnósticos y adolescentes sanos en los neurometabolitos cerebrales del CPFDLI a los dos años de seguimiento tras primer episodio psicótico. Tampoco entre pacientes con psicosis y adolescentes sanos; sin embargo, cabe destacar diferencias en los niveles de NAA en CPFDLI, de manera que los pacientes presentan una menor razón NAA/agua respecto a los controles sanos a los dos años de seguimiento. Esta reducción es una tendencia, sin significación estadística que nos condujo a analizar los cambios longitudinales que se produjeron en los grupos de pacientes y adolescentes sanos estudiados.

*Al realizar el análisis longitudinal de los cambios que se producen en los neurometabolitos en cada grupo hemos observado como ambos, pacientes y adolescentes sanos incrementan sus valores de NAA y Colina en CPFDLI desde el inicio del trastorno psicótico hasta la evaluación a dos años, aunque cuantitativamente de forma muy distinta en ambos grupos.*

*Los adolescentes sanos estudiados experimentan un incremento significativo de NAA y Colina en CPLPFI durante los 2 años de seguimiento que merece ser discutido e interpretado.*

Los datos de estudios funcionales y estructurales de neuroimagen sugieren que existe un pequeño pero significativo cambio en el metabolismo cerebral regional durante la infancia y adolescencia.

Se han descrito cambios de concentración de NAA con la edad y también diferencias según sustancia blanca o gris. El NAA tiene su pico máximo de concentración en sustancia gris alrededor de la edad de 10 años, para luego

descender progresivamente -del mismo modo que lo hace el volumen de sustancia gris- desde la infancia a la adolescencia y a la vida adulta.

Por el contrario, durante la infancia y adolescencia continua el crecimiento de volumen de sustancia blanca con abundante mielinización especialmente en córtex prefrontal, cíngulo anterior y polos temporales que se prolongará hasta la tercera década, especialmente en córtex temporal, para después descender lentamente (Sowell y cols., 2003).

Se ha demostrado que el NAA/Colina (buen marcador de densidad neuronal) en sustancia blanca se incrementa linealmente durante la infancia, adolescencia y hasta la tercera-cuarta década de la vida, para después descender de forma lenta y progresiva. La razón de NAA/Colina muestra varios picos de concentración en diferentes áreas cerebrales durante la adolescencia. El primer pico es a los 15.9 años en sustancia blanca posterior (parietal: área de asociación sensorial) , más tarde a los 17.6 años en sustancia blanca media (área motora) y finalmente a los 21.9 años en sustancia blanca frontal (media total del incremento: 18.5 años). Estas variaciones de NAA y Colina reflejan el aumento progresivo del diámetro axonal y la mielinización regional durante el período de la adolescencia (Kadota y cols., 2001, Horska y cols., 2002).

El período de seguimiento estudiado en este trabajo, aunque corto, es posible que corresponda a alguno de los picos de concentración de NAA referidos anteriormente, y por tanto estaría en concordancia con el incremento de NAA del grupo control de adolescentes sanos del estudio.

Sin embargo, no podemos determinar si los incrementos en la razón de NAA/agua son característicos de sustancia gris, blanca o ambas porque no hemos analizado las diferentes sustancias de forma separada.

*En los adolescentes con psicosis la razón de NAA/agua, Colina/agua y Creatina/agua frontal se incrementa de forma tan pequeña que puede considerarse que permanece estable durante el período de dos años estudiado.*

*De hecho, el cambio (incremento de neurometabolitos a los dos años) que se produce en el grupo control sano es diferente de forma significativa respecto al que se produce en el grupo de adolescentes con psicosis, específicamente si es esquizofrenia.*

Estos datos debemos interpretarlos en el contexto de los cambios cerebrales que conocemos que se producen en las psicosis de inicio en la infancia y adolescencia.

En los adolescentes con esquizofrenia se ha descrito como la maduración cortical tiene un patrón normal pero se produce a un ritmo más rápido y es más extensiva espacialmente. En los cerebros de los pacientes con esquizofrenia la maduración cortical se percibe primero en córtex parietales y va hacia córtex temporales y frontales e implica reducción de volumen de sustancia gris (y blanca), reducción de la arborización dendrítica y del número de células de la glia y neurovascularización (Tau & Peterson 2010). Es habitualmente explicada como la consecuencia de una poda sináptica excesiva o plasticidad sináptica anormal. Este patrón diferenciado de maduración cortical en la esquizofrenia explicaría el menor aumento de NAA y Colina frontal respecto a los adolescentes sanos, que observamos en los adolescentes con esquizofrenia de la muestra que estudiamos.

*En nuestro trabajo la alteración de razón NAA/agua (no incrementa su concentración como los adolescentes sanos) sólo se da tras 2 años de evolución de la psicosis ( y si ésta es esquizofrenia) confirmando el empeoramiento progresivo que puede producirse en estos pacientes durante los primeros años, aún en adolescentes de corta evolución de la enfermedad y que han seguido tratamiento precoz.*

Los pacientes no han podido continuar la misma evolución en los niveles de NAA y Colina frontal durante los dos años de seguimiento que sus coetáneos sin la enfermedad.

Estos resultados son acordes con una reciente revisión que concluye que aunque la reducción de NAA puede observarse en primeros episodios y en crónicos,

la tendencia general es a un empeoramiento progresivo –mayor reducción de NAA- en todas las áreas en los pacientes con más larga evolución (Schwerk y cols., 2013).

En cuanto a otros neurometabolitos estudiados, destacamos que la razón de Creatina/agua en CPFDLI se mantiene estable a lo largo de dos años en el grupo de adolescentes con psicosis (y por grupos diagnósticos) y en el grupo de adolescentes sanos.

Los resultados de estudios sobre la Creatina cerebral son controvertidos. Algunos estudios transversales han encontrado *niveles reducidos de Creatina (+fosfoCreatina)* en córtex prefrontal dorsolateral en trastornos bipolares (Frey y cols., 2007) y en sustancia blanca (no gris) de CPFDL de niños con trastornos bipolares (Caetano y cols., 2011) ,también en córtex cingulado anterior en esquizofrenia (Theberge y cols., 2007, Öngur y cols., 2010). Sin embargo, otros estudios han hallado *niveles elevados de Creatina* en córtex prefrontal de trastorno depresivo mayor (Gruber y cols., 2003) o no variaciones respecto a controles en cingulado anterior de bipolares (Öngur y cols. 2010).

Existen algunos factores que pueden modificar las concentraciones de neurometabolitos a lo largo de la evolución del trastorno psicótico. Algunos autores (Bertolino y cols., 2001; Szulc y cols., 2011; Szulc y cols., 2013) señalan la posibilidad de que el tratamiento antipsicótico evite o module la reducción de NAA durante la evolución de la esquizofrenia o incluso incremente la concentración de NAA (Fannon y cols., 2003). Otros autores no encuentran cambios de NAA tras tratamiento antipsicótico (Choe y cols., 1996 , Bustillo y cols., 2008, Theberge y cols.,2007).

En nuestra muestra los pacientes han mantenido estable la razón de NAA/agua durante dos años aún siguiendo tratamiento antipsicótico. Consideramos que el tratamiento no les ha permitido protegerse y continuar la misma trayectoria neurometabólica que los adolescentes sanos.

De los resultados del estudio podemos confirmar la hipótesis de que existen diferencias en los niveles de N-Acetyl-Aspartato en córtex prefrontal dorsolateral

izquierdo de los adolescentes con esquizofrenia respecto a los adolescentes sanos a los dos primeros años después del primer episodio psicótico indicando alteración progresiva de la función (o daño) cerebral a lo largo de la evolución.

Es decir, la trayectoria de desarrollo medido por la razón de neurometabolitos cerebrales durante dos años en adolescentes sanos es distinto al de los adolescentes con psicosis, especialmente si han sido diagnosticados de esquizofrenia.

*Además, las diferencias en la razón de NAA/agua tienen más que ver con la diferente evolución del cerebro a lo largo del tiempo en adolescentes con esquizofrenia y controles que con la concentración al inicio de la enfermedad.*

Teniendo en cuenta que el NAA es un metabolito relacionado con los cuerpos celulares, neuroaxones y dendritas, podemos deducir que las concentraciones de NAA se modifican tras la apoptosis neuronal u otros daños neuronales en sustancia gris. Mientras que en sustancia blanca la disminución de NAA puede ser interpretada como pérdida o daño axonal difuso.

De este modo nuestro resultado se interpreta como marcador de alteración del funcionamiento del tejido neuroaxonal de la región del CPFDLI que, en los adolescentes con psicosis de este trabajo, se produce no al inicio de las psicosis si no, tras dos años de evolución, especialmente si padecen esquizofrenia.

Este resultado puede ser de difícil comparación con otras investigaciones si no estudian la misma área cerebral.

Congruente con nuestro resultado es el de un estudio longitudinal a un año con 10 pacientes con esquizofrenia mínimamente tratados en los que no encuentran diferencias en las concentraciones de NAA, Colina y Creatina en frontal izquierdo medidos con scanner 1.5T a la evaluación basal. Sin embargo encuentra reducción de NAA tras un año de tratamiento con haloperidol o quetiapina. Los autores concluyen que los cambios de NAA en los pacientes con esquizofrenia respecto a controles pueden representar tanto un efecto de la medicación o la progresión degenerativa de la enfermedad (Bustillo y cols., 2002).

Sin embargo, un estudio posterior de este grupo investigador con el mismo diseño longitudinal con resonancia magnética espectroscópica de 4T en córtex cingulado anterior, frontal y tálamo encuentra reducción de NAA (y aumento de Glutamato/Glutamina) en córtex cingulado anterior de pacientes con esquizofrenia respecto a controles , y no en sustancia blanca frontal ni tálamo, a la evaluación basal, manteniéndose la diferencia con controles en las mismas áreas al año de tratamiento (Bustillo y cols., 2010).

En cuanto a adolescentes con diagnósticos distintos de la esquizofrenia hallamos que *los adolescentes con trastorno bipolar presentan menor cambio de la razón de NAA/agua que los controles a lo largo de los dos años aunque mayor que los pacientes con esquizofrenia, pero no conseguimos demostrar diferencias entre bipolares y controles o bipolares y esquizofrenia en esta muestra.*

En resumen, la concentración de neurometabolitos en el grupo de pacientes con trastorno bipolar permanece estable a los dos años y además, sigue la misma trayectoria que el grupo control sano. Es posible que el tamaño de nuestro grupo de pacientes con trastorno bipolar (n=18) no permita detectar diferencias significativas.

Varios estudios de resonancia magnética estructural han demostrado que las diferencias entre pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar son cuantitativas más que cualitativas, es decir las alteraciones de los pacientes bipolares están entre los adolescentes sanos y los adolescentes con esquizofrenia. Los cambios progresivos que tienen lugar después del primer episodio son más marcados en esquizofrenia (Arango y cols., 2013).

### **6.3. Relación de los neurometabolitos cerebrales con los síntomas clínicos**

La relación entre la sintomatología clínica y los cambios en los neurometabolitos cerebrales está escasamente estudiada y actualmente los resultados son controvertidos especialmente en población adolescente.

### **6.3.1. Relación entre funcionamiento global y los neurometabolitos cerebrales**

En este estudio la interpretación de los datos de la relación entre los síntomas clínicos y los neurometabolitos debe hacerse teniendo en cuenta, que no hallamos diferencias entre grupos de pacientes y entre ellos y los adolescentes sanos en los niveles de neurometabolitos a la evaluación basal , y que sí las hubo en los cambios progresivos a los dos años de NAA/agua frontal entre adolescentes con esquizofrenia y controles.

Al analizar *toda la población adolescente estudiada (pacientes y controles)* hallamos que un mejor funcionamiento global a la evaluación basal se relaciona con más cambio en la razón de NAA/agua frontal a los 2 años de evolución. Hemos demostrado que los mayores cambios de la razón de NAA/agua se dan en los adolescentes sanos, seguidos de los adolescentes con “otras psicosis” y los adolescentes con trastorno bipolar y a distancia (de forma significativa) de los adolescentes con esquizofrenia. Es decir, los adolescentes psicóticos son los que cambian menos su razón NAA/agua frontal a los dos años y esto se corresponde, como es de esperar, con un peor funcionamiento global al inicio del trastorno.

Hemos podido mostrar el correlato neurobiológico (cambio razón NAA/agua) correspondiente a los cambios progresivos en dos años que se producen en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo en los adolescentes sanos respecto a los que padecen esquizofrenia pero no podemos demostrar ninguna correlación entre el funcionamiento global y los neurometabolitos en el momento de la evaluación basal.

Además, la mejoría funcional y en mayor proporción a los dos años se produjo en los adolescentes que registraron un menor incremento del NAA/agua a los largo de este período, que como hemos señalado anteriormente corresponde al grupo de psicosis, especialmente esquizofrenia. Este resultado sólo puede interpretarse como que los pacientes con esquizofrenia tienen mayor recorrido o

margen de mejoría y tienden a mejorar en mayor proporción que los que ya inicialmente presentaron mejor funcionamiento.

Al análisis del *grupo de pacientes adolescentes psicóticos*, no encontramos relación entre el funcionamiento global basal y los neurometabolitos basales ni entre el funcionamiento a los 2 años con la razón de NAA/agua y Colina/agua al seguimiento.

En nuestro estudio la mejoría del funcionamiento clínico a los 2 años de los pacientes se relacionó con reducción de la razón Creatina/agua frontal en ese momento. Podemos interpretar que tienden a mejorar más los pacientes que presentan la Creatina en niveles más reducidos a los dos años.

Del mismo modo, e igual que en la muestra total, también encontramos que *la mejoría de funcionamiento de los pacientes psicóticos a los dos años se relaciona con menor cambio de la razón NAA/agua en este período de tiempo*. Constatando que los pacientes que mejoran más son aquellos que presentan menores valores de cambio de NAA/agua, es decir los más alejados de la evolución normal de los adolescentes sanos (que tienen cambios mayores de este metabolito) y que obviamente tienen más margen de mejoría funcional.

Por grupos diagnósticos de psicosis encontramos un resultado interesante: *en los pacientes con esquizofrenia el mejor funcionamiento global basal se relaciona con mayor razón de Colina/agua basal en CPFDLI*. No existe relación entre el funcionamiento global a los 2 años con las niveles de colina a lo largo de ese período.

Ya hemos señalado anteriormente que el aumento de Colina frontal es un fenómeno que se da en adolescentes sanos y se interpreta como un aumento de la densidad neuronal. A la luz de nuestros resultados, parece que este incremento de colina se mantiene en los pacientes con esquizofrenia con mejor funcionamiento global (más sanos) cuando son evaluados al poco tiempo de iniciado el episodio psicótico como es el caso de esta muestra.



Sin embargo, algunos estudios han considerado las elevaciones de Colina/Creatina en cíngulo anterior e hipocampo como marcadores de vulnerabilidad a padecer la enfermedad, dado que aparecen mayores niveles de este metabolito en personas con riesgo de padecer la enfermedad y que luego la desarrollan respecto a los que no la presentan (Jessen y cols., 2006), y también está elevada en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia (Capizziano y cols., 2011).

Se han hallado incrementos de colina en núcleo caudado en primeros episodios psicóticos (Bustillo y cols., 2002) y en esquizofrenia de inicio infantil (O'Neill y cols., 2004). En nuestro trabajo no podemos demostrar este incremento de la razón de Colina/agua al inicio del episodio psicótico respecto a los adolescentes sanos.

En el grupo de adolescentes con otras psicosis el mejor funcionamiento basal medido por GAF correlaciona con menor razón de NAA/agua y menor razón de Creatina/agua en la evaluación basal. Es un resultado inesperado y difícil de interpretar dado que un mejor estado clínico corresponde con un correlato neuroquímico considerado de daño funcional neuronal.

*No fuimos capaces de demostrar ninguna relación entre funcionamiento global basal y la razón de NAA/agua o Creatina/agua basal en CPFDLI de adolescentes con esquizofrenia.*

Por otro lado, la reducción de la razón de NAA/agua y de Creatina/agua evaluada tras 2 años de evolución de la enfermedad correlacionó con la mejoría en el funcionamiento global del paciente, de manera que la mejoría a los 2 años se corresponde con pacientes que presentan razones de Creatina menores. Continuamos demostrando, esta vez en la muestra de adolescentes con esquizofrenia, que tienden a mejorar más los pacientes con alteraciones neurobiológicas considerados de mayor gravedad.

En el grupo de adolescentes con esquizofrenia, el mayor incremento de funcionamiento global (mejoría) se corresponde con los pacientes que tienen menor NAA/agua a los 2 años. Los adolescentes con esquizofrenia que pueden considerarse más graves biológicamente a los 2 años (menor NAA) presentaron mejoría más marcada en el funcionamiento global en este período. Podemos interpretar que consiguen mayores incrementos de recuperación los que peor están biológicamente, probablemente porque tienen mayor margen de mejoría, o bien también puede interpretarse que la mejoría clínica se consigue a pesar de que no haya mejoría biológica.

*En este estudio no podemos establecer ninguna correlación entre niveles de neurometabolitos basales y el resultado funcional a los dos años medido por GAF en pacientes con psicosis.*

Al menos un estudio (Wood y cols., 2006) ha conseguido demostrar la asociación del funcionamiento global medido con GAF a los 18 meses y la razón NAA/Creatina del córtex prefrontal izquierdo con scanner 1.5T medida al inicio del estudio en 47 pacientes psicóticos entre 15-26 años. Además demuestran que la menor razón de NAA/Creatina (probablemente por menor NAA) medida inicialmente en la psicosis predice un peor funcionamiento global al seguimiento.

En el subgrupo de adolescentes *con trastorno bipolar*, aquellos con mejor funcionamiento basal presentan reducción de Creatina a los 2 años e inversamente los de mejor funcionamiento a los 2 años con menor Creatina basal.

*La mejoría de funcionamiento global del adolescente bipolar a los 2 años se asocia a mayor incremento de la Creatina a los 2 años de evolución.*

La concentración de Creatina tiende a mantenerse bastante estable en el cerebro humano y es más abundante en la sustancia gris que en la sustancia blanca (Govindaraju y cols., 2000). Es un marcador de producción energética celular, de manera que los niveles tienden a estar incrementados en situación de hipometabolismo cerebral y disminuidos cuando existe hipermetabolismo (por incremento de requerimiento energético). A lo largo del tiempo nuestros

adolescentes bipolares con mejor funcionamiento global son los que tienen más altas concentraciones de Creatina en CPFDLI, que puede indicar mayor nivel de almacenamiento de energía intracelular cerebral.

Existen escasos estudios que correlacionen funcionamiento del paciente y neurometabolitos en trastornos bipolares para contrastar nuestros resultados. Un estudio reciente en pacientes (18-65 años) con trastorno bipolar (fase maníaca) con scanner 3T, no encuentra reducciones de niveles de Creatina en córtex cingulado anterior de pacientes respecto a controles (aunque si los encuentra en pacientes con esquizofrenia). Además, en este estudio las medidas de Creatina no están en relación con escalas clínicas como la PANSS, Escala Young para la evaluación de la manía, escala para la depresión de Montgomery-Asberg, edad de inicio de la enfermedad o tratamientos (litio, anticonvulsivantes o antipsicóticos de 2ª generación y benzodiacepinas) (Öngur y cols., 2009).

En el subgrupo de adolescentes con diagnóstico de *otras psicosis* la mejoría de funcionamiento se relaciona con la razón de NAA/agua basal y con el cambio de razón de NAA/agua tras 2 años de evolución. Es un resultado esperable, es decir mejoran más los que tienen neurometabolitos más similares a los controles en la evaluación basal. No hemos encontrado estudios publicados en pacientes ( y menos adolescentes) con este diagnóstico para comparar nuestros resultados.

### **6.3.2 Relación entre los síntomas clínicos y los neurometabolitos cerebrales**

Escasos estudios han confirmado la relación entre los neurometabolitos de las diferentes regiones cerebrales y los síntomas clínicos en las psicosis.

En nuestro estudio, se hallaron algunas asociaciones entre las razones de neurometabolitos/agua frontales al inicio y al seguimiento del primer episodio psicótico y los síntomas clínicos generales, positivos, negativos y totales que pasamos a discutir.

Los hallazgos principales en la evaluación realizada al inicio del trastorno psicótico son que en los adolescentes con psicosis, *los síntomas positivos al inicio del trastorno psicótico correlacionan directamente con la razón de Creatina/agua.*

*La escala PANSS y la subescala de síntomas generales de la escala PANSS correlacionan directamente con la razón de Colina/agua, pero no con la razón de NAA/agua, en ese momento inicial de la enfermedad.*

Solamente en el subgrupo diagnóstico de "otras psicosis" hallamos una correlación directa entre síntomas positivos y NAA/agua basal.

El incremento de colina puede interpretarse como correlato de destrucción de la membrana neuronal si se acompaña de disminución de NAA, pero no es lo que ocurre en los pacientes de esta muestra.

Un estudio encuentra una relación inversa entre los niveles de NAA en región prefrontal dorsolateral izquierda y derecha y la gravedad de la psicopatología medida con la PANSS en adultos con esquizofrenia y con criterios de síndrome deficitario (Sigmundsson y cols., 2003)

Sin embargo, otros estudios hallan resultados negativos. El estudio de Tayoshi y cols., (2009) en 25 adultos con esquizofrenia de 10 años de duración, no encuentra ninguna correlación entre las puntuaciones de ninguna subescala de la PANNS y los niveles de ninguno de los metabolitos estudiados (Creatina, NAA, Colina, Glutamato, Glutamina, Myoinositol) con scanner 3T en ninguna de las áreas estudiadas: ganglios basales izquierdos y córtex cingulado anterior.

También otro estudio de 32 pacientes con esquizofrenia mínimamente tratados no halla relación de los niveles de NAA en caudado, frontal, occipital y cerebelo y síntomas positivos, negativos, generales y totales medidos con la escala PANSS (Bustillo y cols., 2008).

No hemos encontrado ningún estudio que establezca correlación entre la PANSS y los síntomas generales de la PANSS y los niveles de colina en CPFDLI.

En cuanto a la evolución longitudinal se han podido demostrar en este estudio algunas correlaciones entre razón de neurometabolitos/agua a los dos años y evolución de los síntomas.

*El hallazgo principal es que la peor evolución de los adolescentes con psicosis a los dos años (mayor puntuación de PANSS total) estuvo relacionada con bajos niveles de NAA y Colina al inicio.*

De manera que los pacientes que tenían menor razón de NAA/agua y de Colina/agua en el momento basal incrementan más la puntuación total de la escala PANSS a lo largo de los dos años, es decir que han tenido peor evolución clínica, por grupos diagnósticos se da especialmente en esquizofrenia y otras psicosis y no en el grupo de bipolares. Este resultado no implica una relación causal entre niveles de estos neurometabolitos y evolución clínica.

También, la presencia de más síntomas a los dos años (puntuación PANSS total) se relacionó con mayor razón de Colina/agua a los 2 años, es decir los pacientes que presentaron más psicopatología mostraron también un incremento de Colina/agua a los 2 años. Esta correlación también se produjo en la evaluación basal.

No sabemos si la relación entre la psicopatología y la Colina en CPFDLI se mantendrá durante los años siguientes de evolución, desaparecerá o bien se producirá una relación inversa. Para demostrar esta hipótesis debería continuar el seguimiento de los pacientes por 5, 10 años o más.

Otro hallazgo a destacar de la evaluación longitudinal fue, la relación directa entre el incremento de *síntomas generales* a los dos años con el incremento de colina en este período.

*En los adolescentes con esquizofrenia el incremento de síntomas generales a los dos años se relacionó con menor razón de NAA basal.* Es decir, tienen peor evolución a los dos años, respecto a los síntomas generales, los que presentaron niveles más bajos de NAA, lo cual, como hemos señalado anteriormente, es considerado un correlato neuroquímico de daño neuronal.

En nuestro trabajo los *síntomas positivos* basales o media se asocian a baja razón de Creatina/agua basal y a mayores incrementos de Creatina/agua a lo largo de los dos años.

En la muestra del estudio solamente en el grupo de *otras psicosis*, la presencia de síntomas psicóticos positivos basales se relaciona con niveles elevados de NAA basal y en el grupo esquizofrenia los síntomas psicóticos positivos a los dos años se relacionan con mayor razón de NAA/agua en ese período de tiempo.

En el estudio de Sigmundsson y cols., hallan una relación inversa entre la escala de síntomas positivos y NAA en región prefrontal dorsolateral derecha pero no izquierda.

Sin embargo, la mayoría de trabajos no hallan correlación de síntomas positivos con NAA (Fukuzako y cols., 1999; Callicot y cols., 2000; Woods y cols., 2007).

Los *síntomas negativos* no correlacionaron con ningún neurometabolito basal en la muestra de adolescentes con psicosis estudiada. Se halló una relación entre mayor puntuación de síntomas negativos a los dos años (peor evolución) y menor razón de Colina/agua basal. A diferencia de otros estudios publicados no se encontró ninguna relación de los síntomas negativos con la razón de NAA/agua en el área cerebral estudiada.

Al interpretar el resultado de la menor razón de Colina/agua, debemos tener en cuenta que el incremento de este neurometabolito refleja el aumento de componentes de la membrana (fosfocolina y glicerofosfocolina) lo cual puede entenderse como destrucción de la membrana neuronal (si va acompañado de reducción de NAA) o de células de la glia, o bien como postulan otros autores, refleje un incremento de la actividad glutamatérgica (Thebergé 2004), sin embargo en nuestro estudio hallamos un resultado inesperado, dado que la relación es inversa, la peor evolución en síntomas negativos se relaciona con menor destrucción de membrana neuronal al inicio del trastorno.

Algunos estudios han encontrado correlaciones inversas significativas entre concentración de NAA en córtex prefrontal y síntomas negativos (Callicot y cols., 2000, Yamasue y cols., 2002, Tanaka y cols., 2006, Galinska y cols., 2007).

El estudio de Tanaka y cols., realizado en 14 pacientes adultos con esquizofrenia encuentra reducción de la concentración absoluta de NAA (no variaciones de colina o Creatina) en lóbulo frontal izquierdo de pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos, y esta reducción de NAA correlaciona de forma inversa con los síntomas negativos y con el rendimiento en el test de Wisconsin.

En el estudio de Galinska y cols., también encuentran correlación inversa entre síntomas negativos y NAA/Creatina en tálamo.

Sin embargo, otros estudios no pueden encontrar relación entre síntomas negativos y concentraciones de NAA, tal como ocurre en esta tesis.

En un reciente estudio, Szulc y cols., solo encuentra relación entre síntomas negativos y concentración de mioinositol en lóbulo frontal, y con aumento de colina en tálamo. No encuentra ninguna asociación entre variables clínicas y NAA.

El estudio de Jessen y cols., 2013 en 20 pacientes con esquizofrenia halla relación inversa entre niveles de N-acetyl-aspartato-glutamato en cíngulo anterior y síntomas negativos pero no la encuentra con NAA.

Probablemente al estudiar la neurotransmisión glutamatérgica, no sólo la NAA, y en otras áreas distintas al frontal como en áreas temporales y de hipocampo se puedan demostrar correlaciones de los neurometabolitos con síntomas negativos.

En resumen, en nuestro trabajo no podemos confirmar la hipótesis de la existencia de relación entre la razón de NAA/agua y síntomas psicóticos positivos, negativos, generales o totales en el momento inicial del primer episodio psicótico del adolescente. Sin embargo las puntuaciones superiores en la escala PANSS, que corresponden a más gravedad clínica, se asociaron a niveles altos de Colina en CPFDLI al inicio de la psicosis. A la luz de estos resultados podemos considerar el

nivel de colina en CPFDLI como un correlato neuroquímico de gravedad clínica en los primeros episodios de psicosis del adolescente.

Al análisis longitudinal, tanto el incremento de síntomas totales, generales y negativos a los dos años (empeoramiento) en el grupo de psicosis se relacionó con niveles bajos de Colina basal. El incremento de síntomas totales y generales también se relacionó con bajos niveles de NAA basales. Es decir, las razones de NAA/agua y Colina/agua bajas al inicio del trastorno psicótico pueden ser marcadores de peor evolución clínica a los dos años.



## **7.LIMITACIONES**



- Hemos realizado el estudio del área del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y no hemos recogido información de otras áreas cerebrales. Por tanto, las conclusiones se limitan a esta área cerebral.

- Aunque la muestra total de adolescentes con primer episodio psicótico es amplia, al realizar los grupos por diagnóstico, éstos son de tamaño más limitado, lo cual puede producir errores de tipo II en el análisis estadístico que no permita detectar diferencias aunque éstas existan.

- No podemos definir si los resultados obtenidos en la razón NAA/agua es característico de sustancia gris, blanca o ambos porque no hemos analizado los datos de las diferentes sustancias de forma separada. Sin embargo sería interesante realizar esta distinción porque recientes estudios señalan la disminución de volumen de sustancia blanca frontal (además de la gris) en lóbulos frontales de pacientes con esquizofrenia (Makris y cols., 2010). Tampoco hemos controlado por volumen parcial del voxel.

- Es un estudio longitudinal pero el seguimiento podría considerarse a corto plazo teniendo en cuenta el curso prolongado de los trastornos psicóticos.



## **8.CONCLUSIONES**



1. Los niveles de neurometabolitos del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo de adolescentes con primer episodio psicótico de corta evolución y los de adolescentes sanos no muestran diferencias significativas.
2. Los neurometabolitos N-Acetyl-Aspartato y Colina del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo muestran un incremento a lo largo de dos años en los adolescentes sanos.
3. Los neurometabolitos N-Acetyl-Aspartato, Colina y Creatina en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo en adolescentes con primeros episodios psicóticos de corta evolución no experimentan cambios significativos durante los dos primeros años de evolución.
4. Es razonable concluir que se produce una evolución diferente del N-Acetyl-Aspartato del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo en los adolescentes con psicosis respecto a los adolescentes sanos a lo largo de dos años, la cual parece estar relacionada con el diagnóstico clínico, de modo que los adolescentes con esquizofrenia mantienen prácticamente estable los niveles del neurometabolito a los dos años a diferencia de los adolescentes sanos que incrementan dicha razón de N-Acetyl-Aspartato.
5. Los adolescentes con trastorno bipolar no se diferencian de los adolescentes sanos y los adolescentes con esquizofrenia respecto a la evolución a dos años de N-Acetyl-Aspartato, Colina y Creatina en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo.
6. Los adolescentes con diagnóstico de otras psicosis siguen un patrón en la evolución a dos años de neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo semejante a los adolescentes sanos.

7. Las diferencias en los cambios de N-acetyl-aspartato en los dos primeros años tras el inicio del trastorno psicótico entre adolescentes con esquizofrenia y adolescentes sanos es coherente con la hipótesis del neurodesarrollo y la afectación frontal en la esquizofrenia.

8. Los adolescentes con psicosis, especialmente con esquizofrenia, presentaron mejoría en el funcionamiento global en este período a pesar de que los neurometabolitos en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo no sigan la evolución de los adolescentes sanos.

9. El nivel de N-Acetyl-Aspartato y Colina en córtex prefrontal dorsolateral izquierdo puede ser considerado como un correlato neuroquímico de gravedad clínica inicial en los primeros episodios de psicosis del adolescente y pueden ser marcadores de peor evolución clínica a los dos años.



## **9. BIBLIOGRAFIA**



Abbott Ch., Bustillo J. (2006): What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry* 19: 135-39.

Adalsteinsson E., Sullivan EV., Kleinhans N., Spielman DM., Pfefferbaun A. (2000): Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet* 355 (9216):1696-7.

Addington J., Addington D. (2005): Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: relationship to 2 year outcome. *Acta Psychiatr Scand* 112:40-46.

Alvarez-Jimenez M., Priede A., Hetrick SE., Bendell S., Killackey E., Parker AG., McGorry P.D., Gleeson J.F. (2012): Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* Aug 139 (1-3): 116-28.

Alvarez-Segura M., Llorente C., Arango C. (2009): Estado actual de la detección e intervención temprana en psicosis. *Jano* 1723, 27-31.

American Psychiatric Association (1994). *American Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition)* APA, Washington, DC.

American Psychiatric Association (2014). *DSM-5. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Spanish Edition of the Desk Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-5®*. Ed Médica Panamericana. Madrid.

Amminger GP., Henry LP., Harrigan SM., Harris MG., Varez-Jimenez M., Herrmann H., Jackson HJ., McGorry PD. (2011): Outcome in early-onset schizophrenia

revisited: Findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophr Res* 131:112-119.

Andreasen NC., Pressier M., Nopoulos P., Miller D., Ho BC. (2010): Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 1:67(3)255-62.

Andreasen NC. (2010): The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosci* 12 (3):409-15.

Andreasen NC., Nasarallah HA., Dunn V., Olson SC., Grove WM., Ehrhardt JC., Coffman JA., Cosslett JH. (1986): Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 43 (2): 136-44.

Andreasen NC., Olsen S. (1982): Negative and positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39 (7):789-94.

Arango C., Fraguas D., Parellada M. (2014): Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schiz Bull* 40 Suppl 2:S138-46.

Arango C., Rapado-Castro M., Reig S., Castro-Fornieles M., Gonzalez-Pinto A., Otero S., Baeza I., Moreno C., Graell M., Janssen J., Parellada M., Moreno D., Bargalló N., Desco M. (2012): Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 69 (1):16-26.

Arango C., Moreno C., Martínez S., Parellada M., Desco M., Moreno D., Fraguas D., Gogtay N., James A., Rapoport J. (2008): Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophr Bull* 34 (2):341-53.

Asarnow JR., Thompson MC., McGrath EP. (2004): Annotation: Childhood- onset schizophrenia: clinical and treatment issues. *J Child Psychol Psychiatry* 45(2):180-94.

Baslow MH. (2003): N-acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function. *Neurochem Res* 28 (6):941-53.

Baslow MH. (2000): Functions of N-Acetyl-L-aspartate and N-Acetyl-L-aspartylglutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signaling. *J Neurochem* 75(2):453-9.

Bertolino A., Esposito G., Callicott J.H., Mattay V.S., Van Horn J.D., Frank J.A., Berman K.F., Weinberger D.R. (2000): Specific relationship between prefrontal neuronal N-Acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:26-33.

Bertolino A., Nawroz S., Mattay V.S., Barnett A.S., Duyn J.H., Moonen C.T., Frank J.A., Tedeschi G., Weinberger D.R. (1996): Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *American Journal of Psychiatry* 153, 1554-1563.

Bertolino A., Frye M., Callicott JH., Mattay VS., Rakow R., Shelton-Repelaa J., Post R., Weinberger DR. (2003): Neuronal pathology in the hippocampal area of patients

with bipolar disorder.a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biol Psychiatry* 15;53(10):906-13.

Bhakoo KK., Pearce D. (2000): In vitro expression of N-acetyl aspartate by oligodendrocytes: implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo. *J Neurochem* 74 (1):254-62.

Birken DL., Oldendorf WH. (1989): N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in <sup>1</sup>H-NMR Spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev* 13 (1):23-31.

Birmaher B, Axelson D, Strober M, GillMK., Valeris S., Chiappetta L., Ryan N., Leonard H., Hunt J., Iyengar S., Keller M. (2006): Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 63:175-183.

Birmaher B. Axelson D. (2006):Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: A review of the existing literature. *Dev Psychopathol* 18(4): 1023-1035.

Bitanhirwe BK., Woo TU. (2011): Oxidative stress in schizophrenia:an integrative approach. *Neurosci Biobehav Rev* 35(3):878-93.

Blasi G., Bertolino A., Brudaglio F., Sciota D. Altamura M., Antonucci N., Scarabino T., Weinberger D.R., Nardini M. (2004): Hippocampal neurochemical pathology in patients at first episode of affective psychosis: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Psychiatry research: Neuroimaging* 131, 95-105.

Bowie CR., Leung W.W., Reichenberg A., McClure M.M., Patterson T.L., Heaton R.K., Harvey D. (2008): Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with

specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol. Psychiatry* 63,505-511.

Breitborde NJ., Srihari VH., Woods SW. (2009): Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 3(4): 259-65.

Brugger S., Davis J.M., Leucht S., Stone J.M. (2011): Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and illness stage in schizophrenia- a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1; 69(5):495-503.

Bustillo JR., Rowland LM., Jung R., Brooks WM., Qualls C., Hammond R., Hart B., Lauriello J. (2008): Proton magnetic resonance spectroscopy during initial treatment with antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 33, 2456-2466.

Bustillo JR., Laviello J., Rowland LM., Thomson LM., Petropoulos H., Hammond R., Hart B., Brooks W.M. (2002): Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophrenia Research* 58, 313-321.

Bustillo JR., Rowland LM., Mullins P., Jung R., Chen H., Qualis C., Hammond R., Brooks WM., Lauriello J. (2010): H-MRS at 4 Tesla in minimally treated early schizophrenia. *Mol Psychiatry* 15(6):629-636.

Caetano S.C., Olvera R.L., Hatch J.P., Sanches M., Hua Hsuan Chen, Nicoletti M., Stanley J.A. Fonseca M., Hunter K., Lafer B., Pliszka R., Soares J.C. (2011): Lower N-acetyl-Aspartate levels in prefrontal Cortices in pediatric Bipolar Disorder: A H Magnetic resonance Spectroscopy Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50, 1:85-94.

Callicot J.H.; Egan M.F.; Bertolino A., Mattay VS, Langheim FJ, Frank JA, Weinberger DR. (1998): Hippocampal N-acetyl aspartate in unaffected siblings of patients with schizophrenia. A possible intermediate neurobiological phenotype. *Biol Psychiatry* 44:941-950.

Callicot JH., Bertolino A., Egan MF., Mattay VS., Langheim FJ., Weinberger DR. (2000): Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157 (10):1646-51.

Cannon M., Caspi A., Moffit TE., Harrington H., Taylor A., Murray RM., Poulton R. (2002): Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 59(5):449-56.

Cannon M, Jones BP, Murray RM. (2002): Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 159:1080–92.

Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. (1982): Measurement of pre- morbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull.* 8:470-84.

Chakaborty G., Mekala P., Yahya D., Wu G., Leeden RW. (2001): Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis:evidence for myelin-associated aspartocylase. *J Neurochem* 78(4):736-45.

Chang K., Adleman N., Dienes K., Barnea-Goraly N., Reiss A., Ketter T. (2003): Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 53, 1059-1065.



Choe B.Y., Suh T.S., Shinn K.S., Lee C.W., Paik I.H. (1996): Observation of metabolic changes in chronic schizophrenia after neuroleptic treatment by in vivo hydrogen magnetic resonance spectroscopy Invest Radiol 31, 345-352.

Church SM., Cotter D., Bramon E., Murray RM. (2002): Does schizophrenia result from developmental or degenerative processes?. J Neural Transm Suppl 63:129-47.

Capizzano A. A., Nicoll Toscano J. L., Ho B. C. (2011). Magnetic resonance spectroscopy of limbic structures displays metabolite differences in young unaffected relatives of schizophrenia probands. Schizophr Res 131(1-3):4-10.

Capizzano AA., Jorge RE., Acion LC., Robinson RG. (2007): In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in patients with mood disorders:a technically oriented review. J Magn reson Imaging. 26(6):1378-89.

Carter C., Robertson L., Nordahi T., Chaderjian M., Kraft L., O'Shoro-Celaya L. (1996): Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. Biol Psychiatry 40(9):930-2.

Casanova MF., Kreczmanski P., Trippe J 2 nd Switala A., Heinsen H., Steinbusch HW., Schmitz C. (2008): Neuronal distribution in the neocortex of schizophrenic patients. Psychiatry Res 15;158(3):267-77.

Castillo M., Kwok L., Courvoisie H., Hooper SR. (2000): Proton MR spectroscopy I children with bipolar affective disorder: preliminary observations. Am J Neuroradiol 21(5): 832-8.

Castro-Fornieles J., BAeza I., de la Serna E., Gonzalez-Pinto A., Parellada M., Graell M., Moreno D., Otero S., Arango C. (2011): Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis. *J Child Psychol Psychiatry* 52(10):1089-98.

Cecil KM., Lenkinski RE., Gur RE., Gur RC. (1999): Proton magnetic resonance spectroscopy in the frontal and temporal lobes of neuroleptic naïve patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20(2):131-40.

Cecil KM., DelBello MP., Morey R., Strakowski SM. (2002): Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 4(6):357-65.

Clemmensen L., Vernal DL., Steinhausen DC. (2012): A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 19; 12:150.

Cohen JD., Perlstein WM., Braver TS., Nystrom LE., Noll DC., Jonides J., Smith EE. (1997): Temporal dynamics of brain activation during a working memory tasks, *Nature* 386: 604-608.

Compton MT, Chan RC, Walker EF., Buckley PF. (2011): Minor physical anomalies: potentially informative vestiges of fetal developmental disruptions in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci* 29(3): 245–50.

Crespo-Facorro B, Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Ramírez-Bonilla M, Martínez-García O, Pardo-García G., Vázquez-Barquero JL. (2007): Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res* 41:659– 66.

Crow TJ. (1980): Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 137:383-6.

Davanzo P., Thomas MA., Yue K., Oshiro T., Belin T., Strober M., McCracken J. (2001): Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 24(4):359-69.

Dazzan P., Murray RM. (2002): Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry* 181:s50-7.

De la Serna E., Andrés-Perpiná S., Puig O., Baeza I., Bombin I., Bartrés-Faz D., Arango C., González-Pinto A., Parellada M., Mayoral M., Graell M., Otero S., Guardia J., Castro-Fornieles J. (2013): Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 143(1):125-31.

DeLisi LE. (2008): The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 34:312-321.

Delamillieure P., Constans J.M., Fernandez J., Brazo P., Benali K., Courtheoux P., Thibaut F., Petit M., Dolfus S. (2002): Proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: investigation of the right and left hippocampus, thalamus and prefrontal cortex. *Schizophr Bull* 28, 329-339.

D'Esposito M., Detre J.A., Alsop DC., Shin RK., Atlas C., Grossman M. (1995): The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*. 378: 279-281.

Dhossche D., Ferdinand R., Van der Ende I., Hofstra MB., Verhulst F.(2002): Diagnostic outcome of self-report hallucinations in a community sample of adolescents. *Psychol Med* 32(4): 619-27.

Driver DI., Gogtay N., Rapoport JL. (2013): Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 22(4):539-55.

Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. (2007): Remission in early psychosis: rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res* 89: 129–39.

Fannon D., Simmons A., Tennakoon L., O’Céallaigh S., Sumich A., Doku V., Shew C., Sharma T. (2003): Selective deficit of hippocampal N-acetylaspartate in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 15;54(6):587-98.

Farber NB., Kim SH., Dikranian K., Jiang XP, Heinkel C. (2002): Receptor mechanisms and circuitry underlying NMDA antagonist neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 7: 32-43.

Fearon P, Lane A, Airie M, Scannell J, McGowan A, Byrne M., Cannon M, Cotter D, Murphy P, Cassidy B, Waddington J, Larkin C, O’Callaghan E. (2001): Is reduced dermatoglyphic a-b ridge count a reliable marker of developmental impairment in schizophrenia? *Schizophr Res* 50:151–7.

Feinberg I. (1982-1983): Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 17(4):319-34.

Filippi CG., Ulug Am., Deck MD. Et al (2002): Developmental delay in children: assessment with proton MR spectroscopy. Am J Neuroradiol 23: 882-888.

Fitzgerald D., Lucas S., Redoblado MA., Winter W., Brennen J., Anderson J., Harris A. (2004): Cognitive functioning in Young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. Aust N Z J Psychiatry 38:501-510.

Fraguas D., de Castro MI., Medina O., Parellada M., Moreno D., Graell M., Merchán-Naranjo J., Arango C. (2008): Does diagnostic classification of early-onset psychosis over follow-up?. Child Psychiatry Hum Dev 39:137-145

Frey BN., Stanley JA., Nery FG., Monkul ES., Nicoletti MA., Chen HH., Hatch JP., Caetano SC., Ortiz O., Kapczinski F., Soares JC. (2007): Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo 1HMRS study. Bipolar Disord 9 Suppl 1:119-27.

Fuller R., Nopoulos P., Arndt S., O'Leary D., Ho BC., Andreasen. (2002): Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. Am J Psychiatry 159(7):1183-9.

Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B.(2008): Child bipolar disorder: Prospective continuity with adult bipolar disorder; characteristics of second and third episode predictors of 8 year outcome. Arch Gen Psychiatry 65:1125-1133.

Gigante AD., Bond DJ., Lafer B., Lam RW., Young LT., Yatham LN (2012): Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy inpatients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 14(5):478-87.

Gigante AD., Lafer B., Yatham LN. (2014): (1)H.MRS of hippocampus in patients after first manic episode. *World J Biol Psychiatry* 15(2):145-54.

Goldstein B., Birmaher B. (2012): Prevalence, clinical presentation and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 49,1,3-14.

Goldstein BI, Levitt AJ. (2006): Further evidence for a developmental subtype of bipolar disorder defined by age at onset: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Am J Psychiatry* 163:1633-1636.

Green MF., Nuechterlein KH., Gold JM., Barch DM., Cohen J., Essock S., Fenton WS., Frese F., Goldberg TE., Heaton RK., Keefe RS., Kern RS., Kraemer H., Stover E., Weinberger DR., Zaleman S., Marder SR., (2004): Aproching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES Conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 56:301-307.

Gupta S. , Kulhara P. (2010): What is schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both. A critical analysis. *Indian J Psychiatry* 52 (1):21-27.

Gupta S., Rajaprabhakaran R., Arndt S., Flaum M., Andreasen NC. (1995): Premorbid adjustament as a predictor of phenomenological and neurobiological indices in schizophrenia. *Schizophr Res* 16(3):129-35.

Gur R.E., Matcheri S.K., Lawrie S.M. (2007): Deconstructing Psychosis with human brain imaging. *Schizophrenia Bull* 33, 4, 921-931.

Gruber O., Chadha Santucci A., Aach H. (2014): Magnetic resonance imaging in studying schizophrenia, negative symptoms and the glutamate system. *Front Psychiatry* 3, 5:32-40.

Haim R., Rabinowitz J., Bromet E. (2006): The relationship of premorbid functioning to illness course in schizophrenia and psychotic mood disorders during two years following first hospitalization. *J Nerv Ment Dis* 194:791-795.

He ZL., Deng W., Li ML., Chen ZE., Collier DA., Ma X., Li T. (2012): Detection of metabolites in the white matter of frontal lobes and hippocampus with proton in first-episode treatment-naïve schizophrenia patients. *Early Interv Psychiatry* 6(2): 166-75.

Helgeland MI., Torgersen S. (2005): Stability and prediction of schizophrenia from adolescence to adulthood. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14 (2):83:94.

Hensch TK., Bilimoria PM. (2012): Re-opening windows: manipulating critical periods for brain development. *Cerebrum* 11.

Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. (2003): Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:585–594.

Hollingshead AB, Redlich FC. (1954) Schizophrenia and social structure. *Am J Psychiatry* 110(9):695-701

Hollis C. (2000): Adult outcomes of child and adolescent onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 157:1652-1659.

Horsska A., Kaufmann W.E., Brant L.J., Naidu S., Harris J.C., Barker P.B. (2002): In vivo quantitative proton MRSI study of brain development from childhood to adolescence. *J Magn Reson Imaging* 15:137-143.

Hunter JV., Thornton RJ., Wang ZJ. (2005): Late proton MR spectroscopy in children after traumatic brain injury: correlation with cognitive outcomes. *Am J Neuroradiol* 26:482-488.

Huttenlocher PR. (1979): Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 163(2):195-205.

Ishizuka K., Paek M., Kamiya A., Sawa A. (2006): A review of Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1): neurodevelopment, cognition, and mental conditions. *Biol Psychiatry* 15;59(12):1189-97.

Isohanni M., Lauronen E., Moilanen K., Isohanni I., Kemppainen L., Koponen H., Miettunen J., Mäki P., Räsänen S., Veijola J., Tienari P., Wahlberg KE., Murray GK. (2005): Predictors of schizophrenia: evidence from the Northern Finland 1966 Cohort and other sources. *Br J Psychiatry* 188:4-7.

Janssen J., Reig S., Parellada M., Moreno D., Graell M., Fraguas D., Zabala A., García-Vázquez V., Desco M., Arango C. (2008): Regional gray matter volume deficits in adolescents with first-episode psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47 (11):1311-20



Jarbin H. von Knorring A.L. (2003): Diagnostic stability in adolescent onset psychotic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 12:15-22.

Jessen F.; Schark H.; Traber F., Theyson S, Berning J, Tepest R, Falkai P, Schild HH, Maier W, Wagner M, Block W. (2006): Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 87: 81-88.

Jessen F., Fingerhut N., Sprinkat AM., Kühn KU., Petrovsky N., Maier W., Schild HH., Block W., Wagner M., Traber F. (2013): N-acetylaspartylglutamate (NAAG) and N-acetylaspartate (NAA) in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 39(1):197-205.

Jung RE, Yeo RA, Chiuli SJ., Sibbitt WL., Weers DC., Hart BL., Brooks WM. (1999): Biochemical markers of cognition: a proton MR spectroscopy study of normal human brain. *Neuroreport* 10(16): 3327-31.

Kadota T. , Horinouchi T., Kuroda Ch. (2001): Development and aging of the cerebrum:assessment with proton MR Spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 22: 128-135

Kelleher I., Keely H., Corcoran P., Lynch F., Fitzpatrick C., Devlin N., Molloy C., Roddy S., Clarke M.C., Harley M., Arseneault L., Wasserman C., Carli V., Sarchiapone M., Hoven C., Wasserman D., Cannon M. (2012): Clinicopathological significance of psychiatric experiences in non-psychotic young people:evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 201 (1): 26-32.

Keshavan M.S.; Montrose D.M.; Pierri J.N., Dick EL, Rosenberg D, Talagala L, Sweeney JA. (1997):Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia: preliminary studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21:1285-1295.

Keshavan MS., HaasGL., Kahn CE., AguilarE., Dick EL., Schooler NR., Sweeney JA., Pettegrew JW. (1998): Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible?. J Psychiatr Res 32(3-4):161-7.

Keshavan M.S., Stanley J.A., Pettegrew J.W. (2000): Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings. Part II. Biol Psychiatry 48 (5): 369-380.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13:261-76.

Kirkpatrick B. (2014): Progress in the study of negative symptoms. Schizophr Bull 40 Suppl 2:S101-6.

Kleinhans NM., Schweinsburg BC., Cohen DN., Müller RA, Courchesne E. (2007): N-acetyl aspartatae in autism spectrum disorders: regional effects and relationship to fMRI activation. Brain Res 1162:85-97.

Kolvin I. (1971): Studies in childhood psychosis: diagnostic criteria and classification. Br J Psychiatry 118, 381-384.

Kraepelin E. (1921): Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: E. S. Livingstone.

Kraguljac NV., Reid M, White D., Jones R., den Hollander J., Lowman D., Lahti AC. (2012): Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res 203 (2-3):111-25

Kravariti E., Morris RG., Rabe-Hesketh S., Murray RM., Frangou S. (2003). The Maudsley early-onset schizophrenia study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 65: 95-103.

Lane A, Kinsella A, Murphy P, Byrne M, Keenan J, Colgan K., Cassidy B, Sheppard N, Horgan R, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. (1997): The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med* 27:1155-64.

Lewis DA., Levitt P (2002): Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 25:409-32.

Lieberman JA. (1999): Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 46(6):729-39.

Limosin F. (2014): Neurodevelopmental and environmental hypotheses of negative symptoms of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 26;14:88.

Malhi, G.S., Ivanovski, B., Wen W., Lagopoulos, J., Moss K., Sachdev P. (2007): Measuring mania metabolites: a longitudinal proton spectroscopy study of hypomania. *Acta Psychiatr Scand Supl* (434):57-66.

Mardomingo Sanz MJ (1994): Historia de la psiquiatría del niño y del adolescente. En *Psiquiatría del niño y el adolescente: método, fundamentos y síndromes*. Ed Díaz de Santos. Madrid.

Mayoral M., Bombin I., Castro-Fornieles J., González-Pinto A., Otero S., Parellada M., Moreno D., Baeza I., Graell M., Rapado M., Arango C. (2012): Longitudinal study of neurological soft signs in first-episode early-onset psychosis. *J Child*

Psychol Psychiatry 53 (3):323-31.

Maziade M., Gingras N., Rodriguez C., Bouchard S., Cardinal A., Guathier B., Tremblay G., Cote S., Fournier C., Boutin P., Hamel M, Roy MA, Martinez M, Mérette C. (1996): Long-term stability of diagnosis and symptoms dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence I: nosology, sex and age of onset. Br J Psychiatry 169: 361-370.

McClellan J., Stock S., and the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI) (2013): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 52(9):976–990.

McGlashan TH., Hoffman RE. (2000): Schizophrenia as a disorder of development reduced synaptic connectivity. Arch Gen Psychiatry 57(7):637-48.

Mayoral M. Zabala A., Robles O., Bombin I., Andres P., Parellada M., Moreno D., Graell M., Medina O., Arango C. (2008): Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study. Eur Psychiatry 23 (5): 375-383.

Mehler C., Warnke A. (2002): Structural brain abnormalities specific to childhood-onset schizophrenia identified by neuroimaging techniques. J Neural Transm 109 (2): 219-34

Michael N., Erfurth A. , Pfeleiderer B.(2009). Elevated metabolites within dorsolateral prefrontal cortex in rapid cycling bipolar disorder. Psychiatry Res 172 (1), 78-81.

Mico JA., Rojas-Corrales MO., Gibert-Rahola J., Parellada M., Moreno D., Fraguas D., Graell M., Gil J., Irazusta J., Castro-Fornieles J., Soutullo C., Arango c., Otero S., Navarro A., Baeza I., Martinez-Cengotitabengoa M., González-Pinto A. (2011): Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. BMC Psychiatry 14;11:26.

Milev P., Ho BC., Arndt S., Nopoulos P., Andreasen NC.(2003): Initial magnetic resonance imaging volumetric brain measurements and outcome in schizophrenia: a prospective longitudinal study with 5-year follow-up. Biol Psychiatry 15;54(6):608-15.

Moffett JR., Ross B., Arun P., Madhavarao CN., Namboodri AM. (2007): N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. Prog Neurobiol 81(2):89-131.

Molina V., Sánchez J., Reig S., Sanz J., Benito C., Santamarta C., Pascau J., Sarramea F., Gispert JD., Misiego JM., Palomo T., Desco M. (2003): N-acetyl-aspartate levels in the dorsolateral prefrontal cortex in the early years of schizophrenia are inversely related to disease duration. Schizophr Res 73(2-3):209-19.

Molina V., Sanchez J., Sanz J., Reig S., Benito C., Leal I., Sarramea F., Rebolledo R., Palomo T. Desco M. (2007): Dorsolateral prefrontal N-acetyl-aspartate concentration in male patients with chronic schizophrenia and with chronic bipolar disorder. European Psychiatry 22, 505-512.

Montull Ferrer MC. (2005): Patrón metabólico regional por espectroscopía protónica en el deterioro cognitivo leve. Tesis Doctoral. Universitat de Barcelona.

Moore CM., Frazier JA., Glod CA., Breeze JL., Dieterich M., Finn CT., Frederick BD., Renshaw PF. (2007): Glutamine and glutamate levels in children and adolescents with bipolar disorder: a 4.0T proton magnetic resonance spectroscopy study of the anterior cingulate cortex. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(4):524-34.

Moreno D., Moreno-Iñiguez M., Vigil D., Castro-Fornieles J., Ortuño F., González-Pinto A., Parellada M., Baeza I., Otero S., Graell M., Aldama A., Arango C. (2009): Obstetric complications as a risk factor for first psychotic episodes in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18 (3):180-4.

Murray MR, Bramon E (2005). Developmental model of schizophrenia. In: Sadock B.J., Sadock V.A. Editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins. p. 1385.

Murray RM., Lewis SW (1987): Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?. *Br Med J* 295(6600):681-2

Nuevo R., Van Os J., Arango C., Chatterji S., Ayuso-Mateos JL. (2012): Evidence for the early clinical relevance of hallucinatory-delusional states in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 127(6):482-93.

Ohrmann P., Siegmund A., Suslow T., Pedersen A., Spitzberg K., Kersting A., Rothermundt M., Arolt V., Heindel W., Pfeleiderer B. (2007): Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naïve and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 41 (8):625-34.

Olvera RL., Caetano SC., Fonseca M., Nicoletti M., Stanley JA., Chen HH., Hatch JP., Hunter K., Oliszka SR., Soares JC. (2007): Low levels of N-acetyl aspartate in the

left dorsolateral prefrontal cortex of pediatric bipolar patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17: 461-73.

O'Neill J., Levitt J., Caplan R., Asarnow R., McCracken JT., Toga AW., Alger JR. (2004): <sup>1</sup>H MRSI evidence of metabolic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *Neuroimage* 21(4):1781-9.

Ozturk A., Degaonkar M., Matson M.A., Wells C.T., MAhoney E.M., Horska A. (2009): Proton MR Spectroscopy correlates of frontal lobe function in healthy children. *Am J Neuroradiology* 30: 1308-1314.

Owen M.J., O'Donovan M.C., Thapar A., Craddock N. (2011): Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 198, 173-175.

Pantelis C., Velakoulis D., McGorry PD., Wood SJ., Suckling J., Phillips LJ., Yung AR., Bullmore ET., Brewer W., Soulsby B., Desmond P., McGuire PK. (2003): Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361(9354):281-8.

Parry L., Shores A., Rae C., Kemp A., Waugh MC, Chaseling R, Joy P.(2004): An investigation of neuronal integrity in severe pediatric traumatic brain injury. *Child Neuropsychol* 10: 248-61.

Passani LA., Vonsattel SP., Coyle JT. (1997): Distribution of N-acetylaspartylglutamate immunoreactivity in human brain and its alteration in neurodegenerative disease. *Brain Res* 772 (1-2):9-22.

Patel, N.C., DelBello, M.P., Cecil, K.M., Stanford, K.E., Adler, C.M., Strakowski, S.M. (2008) Temporal change in N-acetyl-aspartate concentrations in adolescents with

bipolar depression treated with lithium. *J.Child. Adolesc. Psychopharmacol*18(2), 132-9.

Paya B., Rodriguez-Sánchez JM., Otero S., Muñoz P., Castro-Fornieles J., Parellada M., Gonzalez-Pinto A., Soutullo c., Baeza I., Rapado-Castro M., Saenz-Herrero M., Moreno D., Arango C. (2013): Premorbid impairments in early-onset psychosis: differences between patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 146 (1-3).

Peralta V, Cuesta M. (1994):Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANNS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 22:171-7.

Pilowsky LS., Bressan RA., StoneJM., Erlandsson K., Mulligan RS.,Krystal JH., Ell PJ. (2006): First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 11(2):118-9.

Piper M., Beneyto M., Burne TH., Eysles DW., Lewis DA., McGrath JJ (2012): The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. *Psychiatr Clin North Am* 35 (3):571-84.

Poloni G., Minagar A., Haacke EM., Zivadinov R. (2011): Recent developments in imaging of multiple sclerosis. *Neurologist* 17(4):185-204.

Pouwells PJ. & Frahm J. (1997): Differential distribution of NAA and NAAG in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *NMR Biomed* 10(2):73-8.



Rajkowska G., Selemon LD., Goldman-Rakic PS. (1998): Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 55 (3):215-24.

Rapoport JL., Gledd Jn., Gogtay N. (2012): Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 17(12):1228-1238.

Rapoport JL., Gledd JN., Blumenthal J., Hamburger S., Jeffries N., Fernandez T., Nicolson R., Bedwell J., Lenane M., Zijdenbos A., Paus T., Evans A. (1999): Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 56(7):649-54.

Reig S., Moreno C., Moreno D., Burdalo M., Janssen J., Parellada M., Zabala A., Desco M., Arango C. (2009): Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis. *Schizophr Bull* 35 (1): 233-43.

Reig S., Parellada M., Castro-Fornieles J., Janssen J., Moreno D., Baeza I., Bargallo N., Gonzalez-Pinto A., Graell M., Ortuño F., Arango C., Desco M. (2011): Multicenter study of brain volume abnormalities in children and adolescent-onset psychosis. *Schizophr Bull* 37 (6):1270-80

Reynolds GP, Harte MK (2007): The neuronal pathology of schizophrenia: molecules and mechanisms. *Biochem Soc Trans.* 35(Pt2):433-6.

Robinson D., Woerner MG., Avir JM., Bilder R., Goldman R., Geisler S., Koren A., Sheitman B., Chakos M., Mayerhoff D., Lieberman JA. (1999): Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56 (3):241-7.

Ross B., Bluml S. (2001): Magnetic resonance Spectroscopy of the human brain. Anatomical Record 265, 54-84.

Ross AJ., Sachdev PS (2004).: Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. Brain Res Rev 44: 83-102.

Rubio JM., Sanjuan J., Florez-Salamanca L., Cuesta MJ. (2012): Examining the course of hallucinatory experiences in children and adolescents: a systematic review. Schizophr Res 138 (2-3):248-54.

Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. (2003): New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 4 Art No.CD004410.

Rund BR. (2009): Is schizophrenia a neurodegenerative disorder?. Nord J Psychiatry 63(3):196-201.

Rüsch N., Tebartz van Elst L., Valerius G., Büchaert M., Thiel T., Ebert D., Henning J., Olbrich HM. (2008): Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res 99 (1-3):155-63.

Sabri O., Erkwow R., Schreckenberger M., Cremerius U., Schulz G., Dickmann C., Kaiser HJ., Steinmeyer EM., SassH., Buell U. (1997): Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naïve schizophrenics. J Nucl Med 38(2):181-8.

Sassi R.B., Stanley J.A., Axelson D., Brambilla P., Nicoletti M.A., keshavan M.S., Ramos R.T. Ryan N., Birmaher O., Soares J.C. (2005): Reduced NAA levels in the

dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients. *Am J Psychiatry* 162, 2109-2115.

Sattler JM. (2001): *Assessment of children: cognitive applications* (4<sup>th</sup> Ed), San Diego CA.

Saunders DE. (2000): MR spectroscopy in stroke. *Br Med Bull* 56(2):334-45.

Seese RR., O'Neill J., Hudkins M., Siddarth P., Levitt J., Tseng B., Nei Wu K., Caplan R. (2011): Proton Magnetic resonance spectroscopy and thought disorder in childhood schizophrenia. *Schizophr Res* 133(1-3):82-90.

Schmael C., Georgi A., Krumm B., Buerger C., Deschner M., Nöthen MM., Schulze TG., Rietschel M. (2007): Premorbid adjustment in schizophrenia: an important aspect of phenotype definition. *Schizophr Res* 92:50-62.

Schultze-Lutter F., Schimmelmann BG., Ruhrmann S. (2011): The near Babylonian speech confusion in early detection of psychosis. *Schizophr Bull* 37 (4):653-5.

Schultze-Lutter F., Klosterkötter J., Michel C., Winkler K., Ruhrmann S. (2012): Personality disorders and accentuations in at-risk persons with and without conversion to first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 6(4):389-98.

Schwerk A., Alves F.D.S., Pouwels P.J.W., Amelsvoort T. (2014): Metabolic alterations associated with schizophrenia: a critical evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *J. Neurochem* 128(1):1-87.

Sheitmann BB., Lieberman JA. (1998): The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res* 32 (3-4):143-50.

Silverstone P.H., Wu R.H., O'Donnell T., Ulrich M., Asghar S.J., Hanstock C.C., (2003): Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *International Clinical Psychopharmacology* 18, 73-79.

Sigmundsson T., Maier M., Toone B.K., Williams S.C.R., Simmons A., Greenwood K., Ron M.A. (2003): Frontal lobe N-acetyl aspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 64;63-71.

Simister R.J., Mclean M.A., Barker G.J., Duncan J.S. (2003): Proton MRS reveals frontal lobe metabolite abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 61: 897-902.

Soutullo C. Traducción al Español de la Entrevista Diagnóstica: Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia, Present & Lifetime Version (K-SADS-PL, 1996).  
<http://www.cun.es/la-clinica/departamentos-y-servicios-medicos/psiquiatria-y-psicologia-medica/mas-sobre-el-departamento/unidades/psiquiatria-infantil-y-adolescente;>

.

Sowell E.R., Peterson B.S., Thompson P.M., Welcome S.E., Henkenius A.L., Toga A. W. (2003): Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience* 6(3)309-315.

Stanley J.A., Vemulapalli M., Nutche J., Montrose D.M., Sweeney J.A., Pettegrew J.W., MacMaster F.P., Keshavan M.S. (2007): Reduced N-acetyl-aspartate levels in schizophrenia patients with a younger onset age: a single-voxel <sup>1</sup>H spectroscopy study. *Schizophr Res* 93(1-3)23-32.

Stephenson J. (2000): Delay in treating schizophrenia may narrow therapeutic window of opportunity. JAMA 283:2091–2092.

Strauss JS., Carpenter WTJ. (1981):Schizophrenia. New York Plenum Press.

Strawn JR., Patel NC., Chu WJ., LeeJH., Adler CM., Kim MJ., Bryan HS., Alfieri DC., Welge JA., Blom TJ., Nandagopal JJ., Strakowski SM., DelBello MP. (2012): Glutamatergic effects of divalproex in adolescents with mania:a proton magnetic resonance spectroscopy study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 51(6):642-51

Szulc A., Waszkiewicz N., Bibulowicz D., Konarzewska B., Tarasow E. (2013): Proton magnetic resonance spectroscopy changes after antipsychotic treatment. Curr Med Chem 20(3):414-27.

Szulc A., Galinska B., Tarasow E., Konarzewska B., Waszkiewicz N., Hykiel R., Walecki J. (2012): Clinical and cognitive correlates of the proton magnetic resonance spectroscopy measures in chronic schizophrenia. Med Sci Monit 18(6): 390-398.

Tau GZ., Peterson BD. (2010): Normal development of brain circuits. Neuropsychopharmacology 35(1):14-68.

Tayoshi S., Sumitani S., Taniguchi K., Shibuya-Tayoshi S., Numata S., Iga J., Nakataki M., Ueno S., Harada M., Ohmori T. (2009): Metabolic changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS). Schizophr Res 108: 69-77.

Theberge J., Al-Semaan Y., Drost DJ., Malla AK., Neufeld RW., Bartha R., Manchanda R., Menon R., Densmore M., Schaefer B., Williamson PC. (2004):

Duration of untreated psychosis vs.N-acetylaspartate and choline in first episode schizophrenia:a 1H magnetic resonance spectroscopy study at 4.0 Tesla. Psychiatry Res 131 (2):107-14

Thompson PM., Vidal C., Giedd JN., Gochman P., Blumenthal J., Nicolson R., Toga AW., Rapoport JL. (2001): Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 98(20):11650-5.

Tibbo P., Hanstock C., Valiakalayil A.; Allen P. (2004): 3T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescent at high genetic risk for schizophrenia. Am J Psychiatry 161:1116-1118.

Tunc-Skarka N., Webwe-Fahr W., Hoerst M., Meyer-Lindenberg A., Zink M., Ende G. (2009): MR spectroscopic evaluation of N-Acetylaspartate's T2 relaxation time and concentration corroborates white matter abnormalities in schizophrenia. Neuroimage 48(3):525-31.

Uhl I., Mavrogiorgou P., Norra C., Forstreuter F., Scheel M., Witthaus H., Ozgürdal S., Gudlowski Y. (2011): 1 H-MR spectroscopy in ultra-high risk and first episode stages of schizophrenia. J Psychiatr Res. 45(9):1135-9.

Urenjak J., Williams SR., Gadian DG., Noble M. (1993):Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. J Neurosci 13:981-9.

van Haren NE., Cahn W., Hulshoff Pol HE., Schnack HG., Caspers E., Lemstra A., Sitskoorn MM., Wiersma D., van den Bosch RJ., Dingemans PM., Schene AH.,

Kahn R.S. (2003): Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study. *Schizophr Res* 64(1):41-52.

van Haren NE., Cahn W., Hulshoff Pol HE., Kahn RS. (2008): Schizophrenia as a progressive brain disease. *Eur Psychiatry* Jun 23(4):245-54.

Van Os J. (2009): A salience dysregulation syndrome. *Br J Psychiatry*, 194:101-3.

van Os J., Hanssen M., Bijl RV., Ravelli A. (2000): Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res* 45:11-20

van Os J. (2003): Is there a continuum of psychotic experiences in the general population? *Epidemiol Psychiatr Soc* 12 (4):242-52.

van Os J., Linscott R.J., Myin-Germeys I., Delespaul P., Krabbendam L. (2009): A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 39(2):179-95.

Weinberger DR.(1987): Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44(7):660-9.

Winsberg ME., Sachs N., Tate DL., Adalsteinsson E., Spielman D., Ketter TA. (2000): Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 47(6):475-81.

Weinberger DR., McClure RK. (2002): Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain?. *Arch Gen Psychiatry* 59(6):553-8.

Werry J.S. (1992): Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 22(4):601-24.

White T., Ho BC., Ward J., O'Leary D., Andreasen N. (2006): Neuropsychological performance in First-Episode Adolescents with schizophrenia: a comparison with First-Episode adults and adolescent control subjects. *Biological Psychiatry* 60, 463-471.

Woods S (2003) :Clorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64:663-7.

Wood S.J., Berger G.; Velakoulis D. ,Phillips LJ., McGorry PD., Yung AR., Desmond P., Pantelis C. (2003): Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull* 29:831-843.

Wood J.S., Berger G.E., Lambert M., Conus Ph., Velakoulis D., Stuart G.W., Demond P., McGorry P., Pantelis Ch. (2006): Prediction of functional outcome 18 months after a first psychotic episode. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 63:969-976.

Wood SJ., Reniers RL., Heinze K. (2013): Neuroimaging findings in the at-risk mental state: a review of recent literature. *Can J Psychiatry* 58(1):13-8.

Wozniak, J. R., Block, E. E., White, T., Jensen, J. B. and Schulz, S. C. (2008), Clinical and neurocognitive course in early-onset psychosis: a longitudinal study of adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Early Intervention in Psychiatry* 2: 169–177.



Yamasue H., Fukui T., Fukuda R., Yamada H., Yamasaki S., Kuroki N., Abe O., Kasai K., Tsujii K., Iwanami A., Aoki S., Ohtomo K., Kato N., Kato T. (2002): <sup>1</sup>H-MR spectroscopy and gray matter volumen of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroreport* 13(16):2133-7.

Yeo RA., Hill D., Campbell R., Vigil J, Brooks WM. (2000) : Developmental instability and working memory ability in children: a magnetic resonance spectroscopy investigation. *Dev. Neuropsychol* 17:143-59.

Yeo RA. Philips JP., Jung RE., Brown AJ, Campbell RC, Brooks WM. (2006): Magnetic resonance spectroscopy detects brain injury and predicts cognitive functioning in children with brain injuries. *J Neurotrauma* 23: 1427-35.

Yildiz-Yesiloglu A., Ankerst D.P. (2006): Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:969-995.

Yildiz-Yesiloglu A., Ankerst D.P. (2006): Review of <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 147:1-25.

Yu-Chen Kao NA., Hadjulis M., Vourdas A., Byne P., Frangou S. (2007): The Maudsley early onset schizophrenia study. Predictors of psychosocial outcome at 4-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16(7): 465-470.

Zabala A., Bombin I., Robles O., Parellada MJ., Ruiz-Sancho A., Moreno D., Burdalo MT., Arango C. (2005): Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia de inicio temprano. *Medicina Clínica Monografías* 6, 3-10.

Zabala A., Sánchez-gonzalez J., Parellada M., Moreno DM., Reig S., Burdalo MT., Robles O., Desco M., Arango C. (2007): Findings of proton magnetic resonance spectrometry in the dorsolateral prefrontal cortex in adolescents with first episode of psychosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 156:33-42.